Insekten als Auslöser allergischer Reaktionen

Wolfgang HEMMER

Abstract: **Insects as a cause for allergic reactions.** Stings by honeybees and wasps are the worldwide most important elicitors of anaphylaxis caused by insects (prevalence 1-4 %). Although fatalities are rare (0.2-0.4/yr/mio), insect venom allergy causes considerable morbidity and significant loss in theof quality of life. Allergen-specific immunotherapy using standardized vaccines may greatly reduce the risk of further anaphylactic reactions. Within the last years, ant stings were became increasingly recognized as another important cause for allergic reactions outside Europe. Bites from blood-feeding insects commonly cause immediate and delayed local skin reactions, some of which may be severe and long-lasting., however, In rare cases systemic reactions may occur as well. Due to their regular presence in the human environment, insects may also represent an important source of potential inhalant allergens.

Key words: Allergy, anaphylaxis, insect hypersensitivity, venoms.

Inhaltsübersicht

H. ASPÖCK (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 381–409

1. Einleitung

Allergische Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis haben in den letzten Jahrzehnten weltweit kontinuierlich zugenommen. Diese genetisch beeinflussten Allergieformen sind durch immunologische Überempfindlichkeitsreaktionen gegen an sich „harmlose" ubiquitäre Umweltantigene wie Pollen, Tierhaare oder Nahrungsmittel gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu zählen Insektengiftallergien nicht zum Kreis der atopischen Erkrankungen. Sie sind nicht konsistent mit atopischen Manifestationen wie allergischer Rhinoconjunctivitis, allergischem Asthma oder atopischer Dermatitis assoziiert, und eine generelle Zunahme wie für die atopischen Allergieformen ist nicht erkennbar. Umgekehrt besteht demnach für Atopiker kein wesentlich höheres Risiko für die Entwicklung einer Insektengiftallergie. Lediglich bei den inhalativen Insektenallergien besteht zumindest teilweise ein Bezug zur atopischen Diathese.

Insektengiftallergien sind vergleichsweise selten. Ihr besonderer Stellenwert liegt in der Möglichkeit akut lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen und der prinzipiellen Unvermeidbarkeit akzidentieller Stiche. Neben Nahrungsmitteln sind Stiche durch Bienen und Wespen die häufigste Ursache fataler allergischer Reaktionen (PUMPHREY & STANWORTH 1996).

Tab. 1: Die vier Allergieformen nach COOMBS & GELL.

Allergietyp	Immunologischer Mechanismus	Reaktionszeit	Klinisches Bild
Typ I-Reaktion (Soforttypreaktion)	Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen nach Bindung des Allergens an membranständiges IgE, Aktivierung von Eosinophilen	Sekunden bis Minuten	Rhinitis, Conjunctivitis, Urticaria, Angioödem, Asthma, Blutdruckabfall, Schock
Typ II-Reaktion (Zytotoxische Reaktion)	Reaktion von zellgebundenem Antigen mit IgG und anschließende Aktivierung von Komplement und Phagozyten/Killerzellen	Minuten bis Stunden	Hämolyse und Agranulozytose mit Fieber, Schüttelfrost, Schleimhautnekrosen
Typ III-Reaktion (Immunkomplex-Reaktion)	Komplementaktivierung durch gewebeständige oder zirkulierende IgG/IgM-Immunkomplexe, Mobilisierung von Neutrophilen und Mastzellen	6-12 h	Serumkrankheit, Vasculitis, exogen-allergische Alveolitis, Urticaria; lokal Schwellung und Nekrose (Arthus-Reaktion)
Typ IV-Reaktion (Zellvermittelte Allergie)	Infiltration und Proliferation von T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen	12-72 h	lokale papulöse Reaktion, Exanthem, Kontaktekzem, ev. Krankheitsgefühl und Lymphknotenschwellung

Die frühesten glaubhaften Beobachtungen allergischer Reaktionen nach Insektenstichen liegen uns aus dem 17. und 18. Jahrhundert vor. Die Interpretation von Inschriften auf dem Sarkophag des ägyptischen Königs Menes, wonach der Herrscher um 2600 v.Chr. an den Folgen eines Wespenstichs verstorben sei, ist nicht haltbar. Erste umfangreichere Fallbeschreibungen aus Europa und Amerika stammen aus der Mitte des 19. Jahrhundert. Die Interpretation dieser Unverträglichkeitsreaktionen im Sinne einer Anaphylaxie erfolgte erstmals durch WATERHOUSE im Jahr 1914 (MÜLLER 1988).

2. Immunologische Grundlagen allergischer Reaktionen

Der Begriff Allergie wird heute vielfach unkorrekt für alle möglichen Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen verwendet. Tatsächlich umfasst der Begriff Allergie nur immunologisch vermittelte Reaktionen. Allergien setzen immer eine zeitlich vorausgehende Sensibilisierungsphase voraus, sie sind gewissermaßen „erlernt“. Nach COOMBS & GELL werden vier Arten von Allergien unterschieden, von denen drei bei Insektenallergien eine Rolle spielen (Tabelle 1).

Im Rahmen der Insektengiftallergien ist die IgE-mediierte Soforttypallergie (Typ I-Allergie) am wichtigsten. Hier kommt es im Zuge der allergischen Sensibilisierung zur Bildung allergen-spezifischer IgE-Antikörper, welche sich über spezielle Rezeptoren an die Oberfläche von Mastzellen (Haut, Schleimhaut) und Basophilen Granulozyten (Blut) heften. Bei entsprechendem Allergenkontakt kommt es zur raschen Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren (Leukotriene, Prostaglandine, u.a.) mit Wirkung auf das Herzkreislaufsystem (Blutdruckabfall, Tachykardie), Atmungssystem (Bronchokonstrikti-

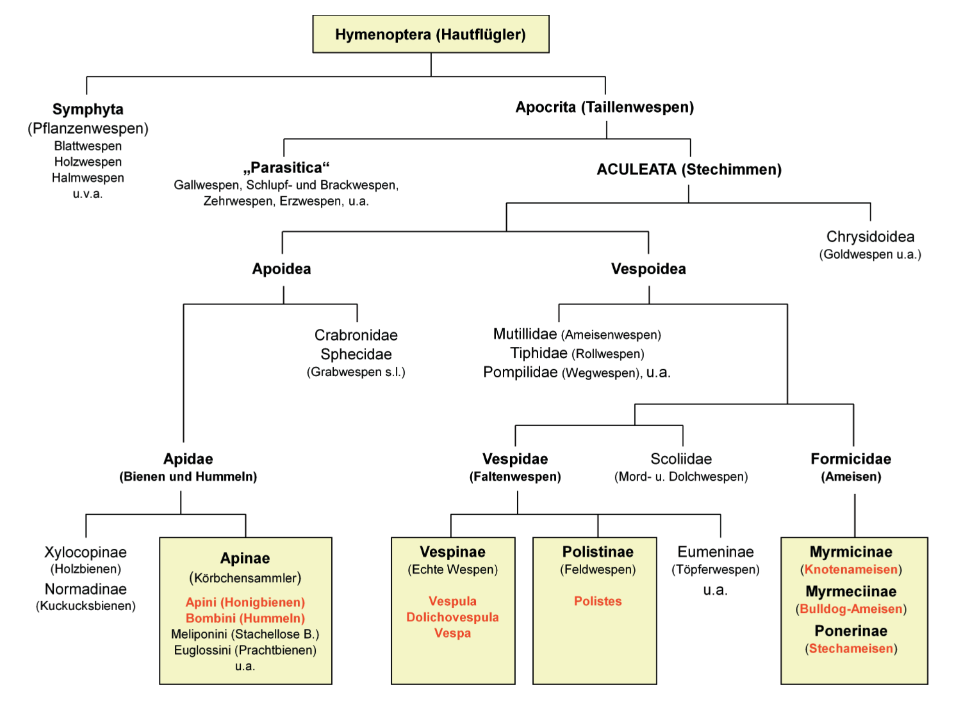


Abb. 1: Systematische Stellung allergologisch relevanter Bienen, Wespen und Ameisen innerhalb der Ordnung Hymenoptera (Aculeata vereinfacht nach BROTHERS 1999).



Abb. 2: Honigbiene (*Apis mellifera*). Foto: David Cappaert, www.insectimages.org.

on, Sekretion, Larynxödem), Magen-Darmtrakt (Erbrechen, Diarrhoe), Haut (Rötung, Urticaria, Ödem) und Schleimhäute (Ödem, Sekretion). Maximale Ausprägungsform ist der lebensbedrohliche anaphylaktische Schock. Durch die gleichzeitige Freisetzung von chemotaktischen Stoffen kann es sukzessiv zur Einwanderung weiterer Entzündungszellen (T-Zellen, Eosinophile, Makrophagen) und Chronifizierung der allergischen Entzündung kommen. Zu den Typ I-Allergien zählen auch alle bekannten Inhalationsallergien (Pollen, Milben, Schimmelpilze, Tierhaare) sowie die Nahrungsmittelallergien und manche Medikamentenallergien.

Typ IV-Reaktionen spielen im Rahmen der Insektenallergien bei lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen, etwa nach Stichen blutsaugender Insekten, eine wichtige Rolle. Vermutlich haben hier auch Typ III-Phänomene eine gewisse Bedeutung.

3. Allergische Reaktionen durch Stiche von Hymenopteren

3.1. Systematik und Morphologie der Hymenopteren

Die Hymenopteren (Hautflügler) sind weltweit verbreitete, holometabole Insekten mit über 100.000 beschriebenen Species. Die allergologisch relevanten Arten machen dabei nur einen Bruchteil aus und gehören ausschließlich sozial lebenden Gruppen an, die im Rahmen der Staatenbildung große Mengen an sterilen Arbeiterinnen produzieren, bei denen der ursprünglich zur Eiablage verwendete Ovipositor zu einem Jagd- und Wehrstachel weiterentwickelt wurde (Stechimmen, Aculeata). Dazu zählen die Bienen und Hummeln (Apidae) sowie die Faltenwespen (Vespidae) und Ameisen (Formicidae), die der gleichen Überfamilie (Vespoidea) angehören (Abb. 1).

Das Gift der akuleaten Hymenopteren wird in schlauchförmigen paarigen Drüsen, der sog. Sauren Drüse, im Hinterleib gebildet und in der Giftblase gespeichert. Der Stachelapparat besteht aus zwei Stechborsten, die durch ein kompliziertes Hebelsystem alternierend auf der unpaaren Stachelrinne vor und zurück bewegt werden, während das Gift durch den zentralen Giftkanal injiziert wird. Der Stachel selbst ist ca. 2,5 (Bienen, Wespen) bis 3,5 mm (Hornisse) lang und gezähnt, sodass er während des Stiches in menschliche Haut kontinuierlich tiefer eindringt.

3.2. Bienen- und Wespengiftallergie

Stiche durch Bienen und Wespen sind die bekannteste und weltweit wichtigste Ursache für durch Insekten ausgelöste Allergien.

3.2.1. Relevante Arten

3.2.1.1. Apidae (Bienen und Hummeln)

Unter den Apidae ist die Honigbiene (*Apis mellifera*) aus allergologischer Sicht die mit Abstand wichtigste Art. Stiche durch solitär lebende Bienenarten sind extrem selten und als Ursache allergischer Reaktionen kaum dokumentiert.

Honigbienen unterscheiden sich von den relevanten Faltenwespenarten durch die braune oder auch rote Körperfärbung und die starke Körperbehaarung (Abb. 2). Die an sich wenig aggressiven Tiere stechen außerhalb der kritischen Nestdistanz nur bei unmittelbarem mechanischen Kontakt. Da das gesamte Volk überwintert, sind Stiche im Frühjahr nicht ungewöhnlich. Die Bienenlarven werden mit Kopfdrüsensekreten, Pollen und Honig ernährt, sodass Bienen nur selten menschliche Nahrung als Futterquelle aufsuchen. Wegen der starken Zähnung der Stechborsten bleibt der Stachel nach einem Stich im Regelfall in der Haut stecken. Beim Abflug des Tieres wird der Stachelapparat samt Giftsack aus dem Abdomen herausgerissen, kann aber durch autonome Muskelkontraktionen weiterhin Gift in die Wunde pumpen. Im Stichfall ist daher die möglichst rasche Entfernung des Stachels wichtig.

Die relative Bedeutung der Bienengiftallergie schwankt regional in Abhängigkeit von der Imkerdichte. Zuletzt ist es vielerorts infolge der Ausbreitung der Varroamilbe (*Varroa destructor*) und des damit verbundenen Rückgangs der Bienenvölker zu einem relativen Bedeutungsverlust der Bienengift zugunsten der Wespengiftallergie gekommen.

Die Afrikanisierte Honigbiene („Killerbiene") ging um 1956 aus unbeabsichtigter Kreuzung europäischer Bienenrassen mit der nach Südamerika importierten afrikanischen Unterart *Apis mellifera scutellata* hervor. Sie zeichnet sich durch erhöhte individuelle sowie kol-

lektive Aggressivität aus. Intoxikationen nach multiplen Stichen kommen daher viel häufiger vor, ihr Gift besitzt aber keine höhere Allergenität. Die „Killerbiene" ist eine wärmeliebende Rasse und hat am amerikanischen Doppelkontinent ihre nördliche Verbreitungsgrenze in den südlichen U.S.A. In Europa könnte sie sich aus klimatischen Gründen vermutlich nicht etablieren.

Allergische Reaktionen nach Feldstichen durch Hummeln (*Bombus* spp.) sind ungewöhnlich, da Hummeln außerhalb des unmittelbaren Nestbereiches nur bei intensiver mechanischer Störung stechen. Die meisten der etwa 25 mitteleuropäischen Arten (SCHWARZ et al. 1996) sind selten, einige Arten (z. B. *B. hortorum* Gartenhummel, *B. hypnorum* Baumhummel, *B. terrestris* Dunkle Erdhummel, u.a.) brüten aber regelmäßig in menschlicher Nähe und kommen dann in größerer Dichte vor (Abb. 3). Hummelstaaten sind individuenarm (meist <100) und einjährig, d.h. nur die befruchteten Königinnen überwintern (Tabelle 2). In den seltenen Fällen allergischer Reaktionen liegt meist eine primäre Bienengiftallergie mit Kreuzreaktivität zu Hummelgift vor. Im Unterschied dazu können „echte" Hummelgiftallergien gelegentlich bei im kommerziellen Intensivgemüsebau unter Glas tätigen Personen auftreten. Hummelvölker werden dort zur Pollination in hoher Dichte angesiedelt, sodass wiederholte Stiche mit aktiver Sensibilisierung möglich sind.

3.2.1.2. Vespidae (Wespen)

Im Gegensatz zur Honigbiene überwintern bei allen mitteleuropäischen Wespenarten ausschließlich die befruchteten Weibchen (Königinnen), die im Frühjahr allein mit Nestbau und Staatsgründung beginnen (Tabelle 2). Mit dem exponentiellen Anwachsen der Völker nimmt die Häufigkeit von Wespenstichen kontinuierlich bis zum Spätsommer zu. Im Frühsommer sind Stiche hingegen ungewöhnlich, obwohl solche durch Nestplatz suchende Königinnen vorkommen können. Die meisten Völker sterben bereits im September ab. Alle europäischen Wespenarten weisen die typische schwarz-gelbe Warnfärbung auf, die nicht selten von „ungefährlichen" Insekten imitiert wird (Mimikry). In Nordamerika existieren aber auch allergologisch relevante Wespenarten, die fast ganz schwarz sind („black hornets", Abb. 6).

Die in Europa wichtigsten Wespenarten sind Vertreter der Gattung ***Vespula*** (Kurzkopfwespen) mit *Vespula germanica* (Deutsche Wespe) und *Vespula vulgaris* (Gemeine Wespe) als dominierende Arten (Abb. 4). Beide Arten bilden sehr große Staaten – primär in Erdhöhlen („Erdwespen"), aber auch an geschützten oberirdischen Stellen (z. B. Dachböden) – und gelten als aggressiv. Stiche erfolgen oft auch ohne unmittelbare mechanische Bedrohung. Überdies akzeptieren beide Arten ger-



Abb. 3: Nest der Baumhummel (*Bombus hypnorum*) in einem Vogelnistkasten. Foto: W. HEMMER.

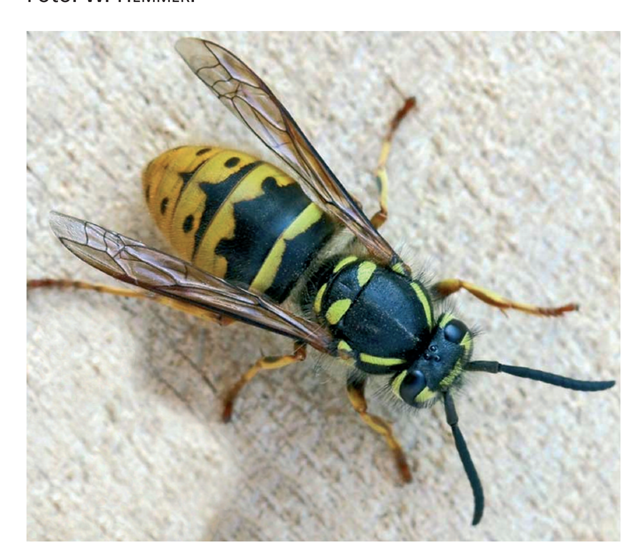


Abb. 4: Gemeine Wespe (*Vespula vulgaris*). Foto: ©entomart.



Abb. 5: Langkopfwespen (Bild: *Dolichovespula media*) gelten als wenig aggressiv und legen ausschließlich oberirdische Nester an. Foto: Richard BURKMAR.



Abb. 6: Der in den USA allergologisch wichtigen *Dolichovespula maculata* fehlt die für alle europäischen Arten typische schwarz-gelbe Streifenzeichnung. Foto: Whitney Cranshaw, Colorado State University, www.insectimages.org.



Abb. 7: Hornissenkönigin (*Vespa crabro*) beim Nestbau. Foto: W. Hemmer.



Abb. 8: Das Nest der Feldwespen (*Polistes* spp.) besteht nur aus einer einzigen offenen Wabe. Foto: W. Hemmer.

ne menschliche Nahrung als Futterquelle, einerseits Fleisch und Fleischprodukte als Futter für die karnivoren Larven, andererseits zuckerreiche Lebensmittel als Kohlenhydratquelle zur eigenen Energieversorgung.

Geringere Bedeutung haben die Vertreter der Gattung ***Dolichovespula*** (Langkopfwespen), die in Mitteleuropa mit 4 Species (*D. saxonica*, *D. sylvestris*, *D. media*, *D. norvegica*) vertreten ist (Abb. 5). Die für den Laien von *Vespula* schwer unterscheidbaren *Dolichovespula*-Arten entwickeln vergleichsweise kleine Völker, sind weniger aggressiv und gehen nur selten an menschliche Nahrung, weshalb Stiche seltener sind. Die tatsächliche Bedeutung von *Dolichovespula*-Stichen in Europa ist aber nicht restlos geklärt, da diese Gifte für die Allergiediagnostik nur eingeschränkt zur Verfügung stehen.

Ebenfalls moderate Bedeutung als Auslöser allergischer Reaktionen hat die **Europäische Hornisse** (*Vespa crabro*) (Abb. 7). Die friedfertigen Hornissen meiden menschliche Nähe, weshalb eine aktive Sensibilisierung durch wiederholte Stiche selten ist. Klinische Reaktionen nach Hornissenstichen sind meist Folge einer immunologischen Kreuzreaktivität bei primärer Sensibilisierung gegenüber *Vespula*-Gift.

Die weltweit verbreiteten **Feldwespen** (Gattung *Polistes*, Unterfamilie Polistinae) (Abb. 8) sind mit den oben besprochenen Vespinae-Arten weniger eng verwandt. Im Mediterranraum, in den südlichen USA und vielen tropischen Gebieten sind Feldwespen mitunter die wichtigsten allergieauslösenden Hymenopteren, in den gemäßigten Zonen sind Stiche durch diese wärmeliebenden, nur kleine Staaten bildenden Wespen selten.

Beim Studium englischsprachiger Literatur kann bisweilen Verwirrung entstehen, weil die Vulgärbegriffe „Wespe“ (wasp) und „Hornisse“ (hornet) hier unterschiedliche Bedeutung haben (Tabelle 2).

3.2.2. Hymenopterengifte: Zusammensetzung, Wirkungsweise, Allergene

Hymenopterengifte sind komplex zusammengesetzt und enthalten sowohl pharmakologisch als auch immunologisch wirksame Komponenten (Tabelle 3). Hauptbestandteile sind verschiedene biogene Amine (20-25 % des Trockengewichts), basische Peptide (50-60 %) sowie Proteine (15-30 %) mit häufig enzymatischer Aktivität und Sensibilisierungspotenzial (Müller 1988).

Bei einem Bienenstich werden 50-140 µg Protein abgegeben. Da im Regelfall Stachel samt Giftsack in der Haut verbleiben und weiterhin autonom Gift in die Wunde gepumpt wird, ist die abgegebene Allergendosis in der Praxis relativ konstant hoch. Im Gegensatz dazu sind die bei Wespenstichen abgegebenen Mengen mit 2-5 µg deutlich geringer und schwanken zudem erheb-

Tab. 2: In Mitteleuropa allergologisch relevante Hymenopterenarten.

	Biene	Hummeln	Kurzkopfwespen	Langkopfwespen	Hornisse	Feldwespen
Wissenschaftl. Name	*Apis mellifera*	*Bombus* spp.	*Vespula* spp.	*Dolichovespula* spp.	*Vespa crabro*	*Polistes* spp.
Brit.-Engl. Bezeichnung	honeybee	bumblebees	wasps	wasps	hornet	paper wasps
Amerikan. Bezeichnung	honeybee	bumblebees	yellow jackets	hornets	European hornet	wasps
Arten in Mitteleuropa	1	ca. 25	3	4	1	3
Größe mm (Arbeiterin)	13-16	15-25	12-18	11-17	19-33	10-14
Staatengröße	groß	klein	groß	mittel	mittel	klein
	(>10 000)	(50-200)	(1000-5000)	(200-1000)	(100-1000)	(50-100)
Nest	oberirdisch	unter- oder oberirdisch	primär unterirdisch („Erdwespen")	oberirdisch freihängend	oberirdisch	oberirdisch
geht an menschliche Nahrung	selten	nein	häufig	selten	nein	nein
allergologische Bedeutung	+++	(+)	+++	+	+	+

Tab. 3: Pharmakologisch und immunologisch aktive Bestandteile in Bienen- und Wespengift (nach MÜLLER 1988). *nur Hornissengift.

	Bienengift	kDa	Wespengift	kDa	Wirkung
Biogene Amine	Histamin Dopamin Noradrenalin	<0,2	Histamin Serotonin Acetylcholin*	<0,2	Schmerz, Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung
Peptide	Melittin Apamin Mastzell-degranul. Peptid	2,8 2,0 2,6	Kinine Mastoparan Haemolysin	1-3 1,5 6	Hämolyse, Zytotoxizität, Neurotoxizität, Tonuserhöhung der glatten Muskulatur, teilweise direkte Mastzell-Degranulation
Proteine	Phospholipase A_2 Hyaluronidase Saure Phosphatase	18 40-45 49	Phospholipase A_1 Hyaluronidase Antigen 5	35 45 25	Zytotoxizität, Hämolyse Giftausbreitung

lich (HOFFMAN & JACOBSON 1984). Dies mag mit ein Grund für die geringere Reproduzierbarkeit allergischer Reaktionen nach Wespenstichen bei einem neuerlichen Feldstich oder im Rahmen gezielter Reexpositionsstudien sein. Wespen sind allerdings in der Lage, mehrmals hintereinander zu stechen, da der Stachel nur ausnahmsweise in der Haut stecken bleibt.

Die Hauptallergene der allergologisch wichtigen Hymenopteren sind seit langem bekannt (Tabelle 4). Über die Rolle einiger Minorallergene besteht aber weiterhin Unklarheit, und selbst in jüngerer Zeit konnten neue, bisher unbekannte Allergene identifiziert werden. Die meisten Majorallergene sind Proteine mit Molekulargewichten um 20-45 kDa, unter den Minorallergenen finden sich aber auch sehr kleine Komponenten (z. B. das nur aus 26 Aminosäuren bestehende Melittin im Bienengift) sowie einige hochmolekulare Glykoproteine.

3.2.3. Klinische Erscheinungsbilder und Epidemiologie

Vom klinischen Erscheinungsbild her ist grundsätzlich zwischen lokalen und generalisierten Reaktionen zu unterscheiden. In beiden Fällen kann es sich um allergische oder um nicht-immunologische, toxische Phänomene handeln.

3.2.3.1. Lokale Reaktionen

Auch bei Nicht-Sensibilisierten können toxische Komponenten der Gifte zu transienter lokaler Schwellung, Rötung und Juckreiz führen. Schwere Lokalreaktionen (Schwellungen von 5-10 cm über >24h) treten bei etwa 20 % der Bevölkerung auf (BILÓ et al. 2005) und können, vor allem wenn gelenkübergreifend oder im Gesichtsbereich lokalisiert, eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität darstellen. Parallel können unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Krankheitsgefühl, Schüttelfrost und Lymphknotenschwellung auftreten. Bei Stichen im Rachenbereich nach versehentlichem Verschlucken eines Insektes – meistens einer Wespe – können Lokalreaktionen durch Verlegung der oberen Atemwege auch lebensbedrohlich werden.

Die Pathomechanismen schwerer Lokalreaktionen sind nicht restlos geklärt. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen können jedenfalls spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden; vermutlich spielen aber auch T-Zellen eine wesentliche Rolle (MÜLLER 1988).

3.2.3.2. Systemische Reaktionen

Systemische Reaktionen sind überwiegend IgE-mediiert. Die Prävalenz liegt in den meisten europäischen

Tab. 4: Allergene in Hymenopterengiften (geordnet nach Molekulargewicht). Die Angaben für *Vespula vulgaris* gelten sinngemäß auch für andere *Vespula*-Arten sowie *Dolichovespula* und *Vespa*. IUIS = International Union of Immunological Societies.

IUIS Bezeichnung	kDa	Protein	Klin. Relevanz	glykosyliert
Biene (*Apis mellifera*)				
Api m 4	2,8	Melittin	minor	nein
Api m 6	8	unbekannt	minor	nein
Api m 1	16-20	Phospholipase A_2	major	ja
–	24	Icarapin	?	ja
Api m 7	39	Serinprotease	major ?	ja
Api m 2	44	Hyaluronidase	major	ja
Api m 3	44-49	Saure Phosphatase	major ?	ja
Api m 8	60-68	Carboxylesterase	?	ja
Api m 5	~100	Dipeptidylpeptidase IV	minor?	ja
Hummel (*Bombus spp.*)				
Bom spp 1	16	Phospholipase A_2	major	ja?
Bom spp 4	33	Serinprotease	major?	ja?
	45	Hyaluronidase	?	ja?
Wespe (*Vespula vulgaris*)				
Ves v 5	23-25	„Antigen 5“	major	nein
Ves v 1	35	Phospholipase A_1	major	nein
Ves v 2	43-45	Hyaluronidase	minor	ja
Ves v 3	100	Dipeptidylpeptidase IV	minor	ja
Feldwespe (*Polistes spp.*)				
Pol spp 5	23	„Antigen 5“	major	nein
Pol spp 4	32-34	Protease	major	ja
Pol spp 1	34-35	Phospholipase A_1	major	?
Pol spp 2	44	Hyaluronidase	minor	ja
***Solenopsis invicta* (Rote Feuerameise)**				
Sol i 2	2x13	unbekannt	?	
Sol i 4	13,3	unbekannt	?	
Sol i 3	24	„Antigen 5“	major	
Sol i 1	37	Phospholipase A_1	major	ja

Tab. 5: Schweregradklassifikation nach H.L. MUELLER (1966).

Grad I	Urticaria, generalisierter Juckreiz, Erythem, Flush, Übelkeit, Unwohlsein, Angst
Grad II	Angioödem, Larynxödem, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Schwindel, Thoraxenge
Grad III	Atemnot, Giemen, Stridor, Schluckbeschwerden, Sprachstörungen, Schwäche, Benommenheit, Todesangst
Grad IV	Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Inkontinenz, Zyanose

Ländern bei 1-4 % (BILÓ et al. 2005), unter den Imkern reagieren bis zu 40 % allergisch (MÜLLER 2005).

Nach Interaktion der Allergene mit den IgE-Antikörpern an Mastzellen und Basophilen kommt es zur raschen Freisetzung verschiedener Mediatoren, welche durch ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur von Lunge, Darmmukosa (Kontraktion) und Endothelien (Vasodilatation, Extravasation) sowie die Verstärkung der Sekretion im Bereich der Atemwege ein breites Spektrum an Beschwerden auslösen können. Die Symptome setzen meist innerhalb von wenigen Minuten bis zu einer Stunde nach dem Stich ein. Die wichtigsten Schockorgane sind Haut (Urticaria, Angioödem, Erythem, Juckreiz) (Abb. 9 und 10), Atemwege (Bronchokonstriktion, Larynxödem), Herz-Kreislaufsystem (Blutdruckabfall, Tachykardie, Kollaps) sowie der Verdauungstrakt (Erbrechen, Diarrhoe). Beim Vollbild des anaphylaktischen Schocks überlagern sich oft massiver Flüssigkeitsverlust und indirektes Herzversagen (Abb. 11). Bei etwa 2 % wird eine direkte kardiogene Wirkung angenommen (MÜLLER 1988, BILÓ et al. 2005). Neben objektivierbaren „harten“ Symptomen treten häufig charakteristische subjektive Merkmale auf, z. B. metallischer Geschmack im Mund, Parästhesien, Kopfschmerz, Hitzegefühl, Herzklopfen, Schwindel, Bauchkrämpfe und Todesangst.

In der Praxis erfolgt die Beurteilung des Schweregrades anhand bestimmter Leitsymptome mittels verschiedener Klassifizierungssysteme (Tabelle 5), die auch als Richtlinie für die weitere Therapie herangezogen werden.

3.2.3.3. Toxische Reaktionen

Alle Hymenopterengifte enthalten zyto- und neurotoxische Komponenten in Form kleiner Neuropeptide und toxisch wirkender Enzyme (Phospholipasen, Hyaluronidasen) ähnlich manchen Schlangengiften. Mit generalisierten toxischen Symptomen ist bei Erwachsenen ab etwa 50 Stichen zu rechnen, die tödliche Dosis dürfte aber erst bei mehreren Hundert bis über tausend Stichen erreicht sein. Es liegen Berichte vor, denen zufolge Erwachsene über 2000, Kinder 800 Bienenstiche überlebt haben (DIAZ-SANCHEZ et al. 1998, BRESOLIN et al. 2002).

Die toxischen Substanzen führen zu Gewebeschäden vor allem in Haut, Leber, Niere und Muskulatur sowie zur Hämolyse mit Anämie und Thrombozytopenie. Unmittelbare Todesursache sind oft Nierenversagen, Gerinnungsstörungen und Hirnnekrosen. Im Gegensatz zu Todesfällen nach Anaphylaxie kommt es bei Intoxikationen meist erst mit einer Latenz von mehreren Tagen zum Exitus.

3.2.3.4. Ungewöhnliche Reaktionen

In seltenen Fällen können zeitverzögert generalisierte Symptome auftreten, die nicht denen einer IgE-mediierten Soforttypreaktion entsprechen, wie Fieber, Gelenksbeschwerden, Lymphadenopathie, Vasculitis und Glomerulonephritis. Nicht immer ist ein kausaler Zusammenhang mit dem Insektenstich eindeutig. Affektionen des Nervensystems (z. B. periphere Neuropathien, Polyradiculomyelitis, irreversible zentralnervöse Schädigungen) mit bisweilen fatalem Ausgang treten meist im Rahmen schwerer Anaphylaxien auf. Möglicherweise handelt es sich dabei oft um Sekundäreffekte der Anaphylaxie-bedingten zerebralen Hypoxie (MÜLLER 1988).

3.2.3.5. Latente Sensibilisierung

Eine latente Sensibilisierung gegenüber Insektengiften bei negativer Anamnese findet sich bei 20-30 % der

Gesamtbevölkerung (BILÓ et al. 2005). Männer und Kinder, insbesondere Knaben, sind häufiger betroffen, vermutlich als Folge einer stärkeren Exposition. Auch bei Imkern und deren Familienangehörigen findet sich eine erhöhte Prävalenz (MÜLLER 2005). Die vereinzelt beobachteten höheren Sensibilisierungsraten bei Atopikern sind vermutlich methodisch bedingt, klinische Reaktionen treten nicht häufiger auf.

3.2.3.6. Todesfälle durch Insektenstiche

Sowohl Bienen- und Wespen- als auch Ameisenstiche sind als Todesursache gut dokumentiert. Die Häufigkeit fataler Ereignisse wird für mitteleuropäische Länder mit 0,18-0,45/Mio EW/Jahr angegeben (BILÓ et al. 2005), möglicherweise besteht aber eine gewisse Dunkelziffer. Fatale Reaktionen treten nach Bienen- und Wespenstichen gleich oft auf.

Die weitaus meisten Todesfälle ereignen sich nach einem oder wenigen Einzelstichen, d.h. infolge allergischer Reaktionen, während Todesfälle als Folge einer Intoxikation weniger als 5 % ausmachen. Fatale allergische Reaktionen verlaufen im Regelfall sehr rasch, 90 % der Patienten versterben innerhalb von 1h. In etwa 2/3 der Fälle sind respiratorische Symptome primäre Todesursache, davon bei der Hälfte eine Verlegung der oberen Atemwege (Larynxödem) (BARNARD 1973). Hohes Alter, Stiche im Kopfbereich und relevante Komorbiditäten (z. B. instabiles Asthma, Herz-Kreislauferkrankungen, Mastozytose) wurden als Risikofaktoren identifiziert.

3.2.4. Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit eines Stichereignisses ist neben geographischen und klimatischen Faktoren wesentlich von individuellen Aktivitäten und Verhaltensmustern abhängig. Bestimmte Personengruppen weisen berufsbedingt naturgemäß eine höhere Stichrate auf (z. B. Gärtner, Landwirte, Bäcker, etc.). Stiche können nie hundertprozentig vermieden werden, da insbesondere Wespen häufig (versehentlich oder beabsichtigt) menschliche Nähe aufsuchen.

Einfluss auf das Auftreten einer allergischen Reaktion haben auch „intrinsische“ Faktoren, die bislang nur teilweise verstanden werden. Begünstigende Co-Faktoren sind etwa übermäßiger Alkoholkonsum, Anstrengung, Stress sowie möglicherweise bestimmte Medikamente. Blutdrucksenkende Substanzen wie Beta-Blokker und ACE-Hemmer gelten als Risikofaktoren für schwere Verläufe, da sie die Wirkung von Adrenalin herabsetzen bzw. den Abbau des vesoaktiven Mediators Bradykinin unterbinden. Es ist aber nicht erwiesen, dass diese Medikamente die Reaktionsbereitschaft an sich erhöhen.



Abb. 9: Urticaria (Nesselausschlag). Foto: W. HEMMER.



Abb. 10: Angioödem im Augenbereich. Foto: W. HEMMER.

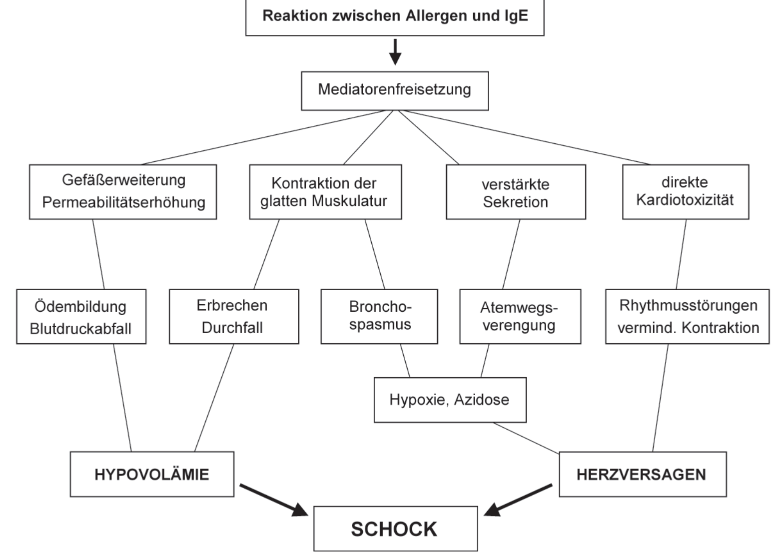


Abb. 11: Pathophysiologie des anaphylaktischen Schocks (nach MÜLLER 1988).



Abb. 12: Urticaria pigmentosa, eine bei Erwachsenen häufige Form der kutanen Mastozytose. Foto: W. HEMMER.

Tab. 6: Anaphylaxie-Risiko bei einem Folgestich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Vorreaktion (nach GOLDEN 2005).

		Risiko für systemische Reaktion bei Folgestich	
Vorreaktion	**Altersgruppe**	**innerhalb von 10 Jahren**	**nach 10-20 Jahren**
Schwere Lokalreaktion	Kinder und Erwachsene	5-10 %	5-10 %
systemisch kutan (Mueller I + II)	Kinder Erwachsene	10 % 20 %	5 % 10 %
schwere Anaphylaxie (Mueller III + IV)	Kinder Erwachsene	40 % 60 (40-70) %	30 % 40 %

Als Risikofaktor für besonders schwere Anaphylaxien wurde in jüngerer Zeit das Vorliegen einer **Mastozytose** identifiziert, einer krankhaften Vermehrung der Mastzellen in der Haut (kutane Mastozytose, Abb. 12) oder auch in Knochenmark, Leber und Darm (systemische Mastozytose). Infolge der potenzierten Histaminfreisetzung kommt es hier vermehrt zu dramatischen und schwer kontrollierbaren Verläufen. Die Verdachtsdiagnose einer Mastozytose kann serologisch durch eine Erhöhung der Tryptase, einem konstitutiv von Mastzellen synthetisierten Enzym, erhärtet werden. Die endgültige Diagnose erfolgt mittels Haut- bzw. Knochenmarksbiopsie.

3.2.5. Natürlicher Verlauf der Insektengiftallergie und Risiko bei Folgestichen

Die Insektengiftallergie ist ein an sich selbst-limitierender Prozess mit günstiger Prognose. Im Regelfall kommt es nach einem Stich nach anfänglicher immunologischer Boosterung zu einem kontinuierlichen Abfall der giftspezifischen IgE-Antikörper und einem Rückgang der Hauttestempfindlichkeit. Parallel dazu nimmt die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Reaktion im Stichfall ab. Epidemiologische Beobachtungen sprechen für ein Verschwinden der Sensibilisierung von etwa 12 % pro Jahr (GOLDEN 2005). Umgekehrt kann eine sehr hohe Zahl von Stichen, wie dies bei Imkern der Fall ist, zum aktiven Aufbau einer Toleranz führen. Imker mit wenigen als <25 Stichen pro Jahr leiden fünf mal so häufig an einer Allergie wie solche mit 50-200 Stichen (MÜLLER 2005).

Leider existieren derzeit keine serologischen oder sonstigen Testparameter, aus denen sich das individuelle Risiko einer neuerlichen systemischen Reaktion bei einem Folgestich verlässlich vorhersagen ließe. Dieses kann nur statistisch ausgedrückt werden. Zwischen den quantitativen Ergebnissen der Allergiediagnostik und dem klinischen Schweregrad der Reaktion besteht eine nur schwache Korrelation. Die klinische Praxis beruht daher wesentlich auf der empirischen Beobachtung, dass im Durchschnitt nur 40-50 % der Allergiker bei einem Folgestich erneut systemisch reagieren, wobei das Risiko stark vom Schweregrad der Vorreaktion abhängt (Tabelle 6). Außerdem sind die Folgereaktionen erfahrungsgemäß nur selten schwerer als die Erstreaktion (GOLDEN et al. 2004, GOLDEN 2005). Ausgeprägte Lokalreaktionen sind kein Prädiktor für künftige systemische Reaktionen.

3.2.6. Diagnostik der Insektengiftallergie

Sinn und Zweck der Allergiediagnostik sind Klassifizierung der anamnestischen Reaktion, Sensibilisierungsnachweis (d.h. Nachweis von giftspezifischem IgE) sowie Identifizierung des verantwortlichen Insekts. Erst aus der Zusammenschau aller Faktoren ergibt sich die Entscheidung über allfällige therapeutische Interventionen.

3.2.6.1. Anamnese

Da das klinische Erscheinungsbild letztlich maßgebend für die Beurteilung des künftigen Risikos ist, hat die ausführliche und kritische Anamnese zentrale Bedeutung. Relevante Parameter sind dabei genauer Zeitablauf der Reaktion mit detaillierter Erfassung aller Symptome, Zeitpunkt, Lokalisation und Zahl der Stiche, Remissionsverlauf und Angaben über allfällige medizinische Interventionen. Ebenso sind Daten über frühere Stiche und Angaben zur Exposition (Beruf, Freizeitaktivitäten, Hobbys, etc.) wichtig.

Die Identifizierung des Insekts durch den Patienten ist kritisch, da die anschließende Allergiediagnostik allzu häufig doppelt-positive Befunde auf Bienen- und Wespengift liefert, und im Falle einer Hyposensibilisierungstherapie bei der Wahl des geeigneten Giftes Unklarheiten auftreten können. Hilfreich bei der korrekten Identifizierung des Insekts sind Informationen, ob der Stachel in der Wunde verblieben ist (regelmäßig bei Bienenstichen) und unter welchen Umständen der Stich erfolgte ist (z. B. beim Essen/Trinken, Barfußgehen in der Wiese, im Vorbeiflug, etc.), da dies gewisse Rückschlüsse auf das involvierte Insekt zulässt.

3.2.6.2. Allergietestverfahren (in vivo, in vitro, Provokation)

Für die Routinediagnostik der Insektengiftallergie stehen mit Hauttestung und in vitro-Tests zwei sensitive, sich gegenseitig ergänzende Instrumentarien zur Verfügung. Testungen sind bei allen Patienten mit systemischer Reaktion indiziert, bei Lokalreaktionen ist eine allergologische Abklärung nicht unbedingt notwendig. Der Zeitpunkt des Allergietests nach dem Stichereignis ist wenig kritisch, obwohl unmittelbar nach einem Stich falsch-negative Testergebnisse möglich sind. Ebenso verlaufen Allergietests bei viele Jahre zurückliegenden Stichen oft negativ.

Für die **Hauttestung** (Prick- und Intradermaltest) stehen standardisierte kommerzielle Testsubstanzen zur Verfügung. Grundsätzlich wird bei Insektengiftallergien aus Sicherheitsgründen sukzessiv mit ansteigenden Giftkonzentrationen getestet.

Unter den in vitro-Methoden ist der **RAST** (radio allergosorbent test) bzw. vergleichbare Verfahren zum direkten quantitativen Nachweis giftspezifischer IgE-Antikörper eine etablierte Routinemethode. Positive in vitro-Befunde sind lediglich als qualitative Bestätigung einer Insektengiftsensibilisierung zu werten, es besteht keine enge Korrelation zwischen IgE-Wert und dem Grad der klinischen Überempfindlichkeit. Post mortem-Messungen bei fatalen Verläufen haben gezeigt, dass die IgE-Spiegel bei mehr als der Hälfte der Fälle im untersten Messbereich lagen (HOFFMAN 2003). Daneben existieren weitere in vitro-Verfahren zum direkten oder indirekten IgE-Nachweis, die zunehmend auch Eingang in die Routinediagnostik finden. Besonders vielversprechend sind hier zelluläre Stimulationstests mit Basophilen. Eine wesentliche Verbesserung der Diagnostik, vor allem hinsichtlich ihrer Spezifität, wurde durch die rezente Verfügbarkeit rekombinanter Einzelallergene anstelle von Gesamtgiften erreicht.

Stichprovokationen mit lebenden Insekten unter intensivmedizinischen Kautelen werden nur in spezialisierten Zentren zur Überprüfung des Therapieerfolges nach einer Hyposensibilisierungsbehandlung durchgeführt. Die Stichprovokation liefert wichtige Informationen im Rahmen wissenschaftlicher Studien, als Routinemethode steht sie nicht zuletzt aus technischen Gründen nur eingeschränkt zur Verfügung.

3.2.7. Immunologische Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiften

Zwischen den Giften verschiedener Hymenopteren bestehen, abhängig vom Verwandtschaftsgrad, mehr oder weniger ausgeprägte Kreuzreaktionen (HEMMER 2009). Bienen- und Hummelgift weisen eine zumindest moderate, klinisch fallweise relevante immunologische Kreuzreaktivität auf (Tabelle 7). Während viele Bienengiftallergiker bei Routinetestungen positiv auf Hummelgift reagieren, zeigt sich bei Patienten mit „echter" Hummelgiftallergie oft eine sehr limitierte Kreuzreaktivität mit Bienengift (STAPEL et al. 1998).

Die Allergene der Vespinae (*Vespula*, *Dolichovespula*, *Vespa*) weisen erhebliche Sequenzübereinstimmungen auf und zeigen entsprechend hohe Kreuzreaktivität (KING & SPANGFORT 2000) (Tabelle 7). Dennoch ist nicht restlos geklärt, ob nicht in Einzelfällen art- oder gattungsspezifische Sensibilisierungen möglich sind. In der Praxis hat sich die Verwendung von *Vespula*-Gift (bei uns meist als Mischung aus *vulgaris* und *germanica*) sowohl für die Diagnostik als auch die Hyposensibilisierungstherapie als geeignet erwiesen. Eine interessante Ausnahme innerhalb der Vespinae stellt die amerikanische *Vespula squamosa* dar, die in allen Hauptallergenen erheblich von den übrigen Arten abweicht und immunologisch kaum kreuzreagiert. Auch die Kreuzreaktivität zwischen Feldwespen (Polistinae) und den Vespinae ist begrenzt (KING & SPANGFORT 2000). Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit geeigneter kommerzieller Giftpräparationen sind Diagnose und Therapie spezifischer *Polistes*-Allergien derzeit nicht adäquat möglich.

Ein erhebliches diagnostisches Problem stellen **Doppelsensibilisierungen gegenüber Bienen- und Wespengift** dar (bis zu 50 % aller Patienten), weil in diesen Fällen das verantwortliche Insekt oft unsicher bleibt. Neben der Möglichkeit einer echten Doppelsensibilisierung kann die Doppelpositivität auf einer Kreuzreaktion zwischen Bienen- und Wespenhyaluronidase beruhen, die etwa 50% Sequenzhomologie aufweisen (KING & SPANGFORT 2000). Häufigste Ursache sind neueren Erkenntnissen zufolge aber IgE-Antikörper, die nicht gegen die Allergene selbst, sondern gegen deren Kohlenhydratanteil gerichtet sind. (HEMMER et al. 2004). Diese IgE-Antikörper sind aus bisher nicht restlos geklärter Ursache klinisch weitgehend irrelevant und somit Ursache irreführender, „falsch-positiver" Testbefunde.

3.2.8. Therapie der Insektengiftallergie

Therapeutische Maßnahmen im Anschluss an die Diagnostik umfassen sowohl Richtlinien zur Stichprophylaxe als auch die Bereitstellung spezifischer Pharma-

Tab. 7: Sequenzhomologien zwischen Hymenopterengiftallergenen.

Phospholipase A_2	Biene	-	Hummel	53 %
Phospholipase A_1	*Vespula*	-	*Dolichovespula*	60-87 %
Hyaluronidase	Biene	-	*Vespula*, *Dolichovespula*	47-57 %
	Vespula	-	*Vespula*	95 %
	Vespula	-	*Dolichovespula*	73-92 %
Antigen 5	*Vespula*	-	*Vespa*, *Dolichovespula*, *Polistes*	65-73 %

Tab. 8: Therapiemöglichkeiten bei allergischen Reaktionen nach Hymenopterenstichen.

prophylaktisch	Stichvermeidung (Aufklärung, Schulung)
symptomatisch	Lokalreaktionen: kühlende Umschläge, topische Kortikosteroide, orale H_1-Rezeptorenblocker, Kortikosteroide und/oder NSAIDs
	Systemische Reaktionen: Adrenalin (i.v., i.m.), H_1-Rezeptorenblocker (i.v., p.o.), Kortikosteroide (i.v. , p.o.), ev. inhalative beta-Mimetika
kausal	Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

ka zur Selbstapplikation im Notfall (Tabelle 8). Als kausale Therapie, die eine Korrektur auf immunologischer Ebene mit Induktion einer allergen-spezifischen Toleranz anstrebt, steht die Hyposensibilisierungstherapie (allergen-spezifische Immuntherapie) zur Verfügung.

3.2.8.1. Präventive Maßnahmen

Durch Vermittlung von Wissen über Lebensraum, Ernährung, Populationsdynamik und Verhalten sozialer Hymenopteren und erhöhte Aufmerksamkeit kann das Risiko künftiger Stiche reduziert werden. Wichtig ist die Kenntnis, dass die Tiere nur zur Selbstverteidigung stechen, und welche Verhaltensmuster oder welche optischen und olfaktorischen Signale für die Insekten potentielle Bedrohungen darstellen, auch wenn für die Relevanz einzelnen Faktoren nur teilweise empirische Evidenzen existieren (GREENE & BREISCH 2005) (Tabelle 9). Die Aufklärung über das Phänomen der Mimikry durch „ungefährliche" Insekten (vor allem Schwebfliegen) kann unnötige Beunruhigung ängstlicher Patienten verhindern. Im Falle eines Bienenstichs sollte der Stachel möglichst rasch entfernt werden (seitlich wegkratzen), um ein protrahiertes autonomes Weiterpumpen der Giftapparates zu unterbinden.

Geeignete Bekleidung kann das Stichrisiko reduzieren, wobei der bisweilen empfohlene Verzicht auf bunte Kleidung ungerechtfertigt ist. Auch eine Irritation der Insekten durch parfümierte Kosmetika ist wenig belegt. Wegen der Ähnlichkeit mancher Duftstoffkomponenten mit Hymenopterenpheromonen ist eine solche Wirkung aber nicht auszuschließen (ONO et al. 2003). Repellentien mit guter Wirkung gegenüber Hymenopteren sind bislang nicht erhältlich, an ihrer Entwicklung wird gearbeitet (GREENE & BREISCH 2006).

Tab. 9: Verhaltensregeln zur Vermeidung von Insektenstichen.

• Vorsicht beim Essen und Trinken im Freien (Mund abwischen, Hände waschen, Gläser zudecken, Strohhalm verwenden)
• Fallobst, Mülleimer, Abfallkörbe, etc. meiden
• Bei Annäherung eines Insekts hektische Bewegungen vermeiden
• Verzicht auf Parfums und stark parfümierte Kosmetika (nicht gut belegt)
• Helle, eng anliegende Kleidung günstig
• Vorsicht bei Sportaktivitäten im Freien (z. B. keine offenen Radhelme, Mund möglichst geschlossen halten)
• Geschlossene Schuhe, kein Barfußgehen im Rasen
• Wespennester im unmittelbaren Wohnbereich frühzeitig entfernen
• Repellents nutzlos

3.2.8.2. Symptomatische Therapie und Notfallmedikation

Die Behandlung lokaler Schwellungen erfolgt durch kalte Kompressen, lokale Steroide und eventuell zusätzlich orale Antihistaminika oder nicht-steroidale Analgetika. Die Wirksamkeit topischer Antihistaminika ist nicht erwiesen.

Die wichtigsten Medikamentengruppen in der Akutbehandlung generalisierter Stichreaktionen sind Adrenalin, H_1-Rezeptorenblocker und Kortikosteroide. Bei lebensbedrohlichen Reaktionen hat sich der frühe Einsatz von Adrenalin als entscheidend erwiesen. Optimal ist die intravenöse Applikation, ansonsten ist die intramuskuläre Gabe der intrakutanen oder inhalativen vorzuziehen, weil hier raschere und konstantere Plasmaspiegel erreicht werden (SIMONS 2006). In Österreich stehen Adrenalin-Präparate zur intramuskulären Eigenapplikation (Epipen®, Anapen®) für Erwachsene (0,3 mg) und Kinder (0,15 mg) zur Verfügung.

H_1-Rezeptorenblocker (i.v. oder oral) haben adjuvante Funktion, sind bei milden, primär kutanen Allgemeinreaktionen oft auch allein ausreichend. Kortikosteroide haben erst in sehr hohen Dosen (500-1000 mg i.v.) durch unspezifische Membran-stabilisierende Effekte eine kurzfristige Wirkung im Rahmen der Akutphase. Ihre primäre Bedeutung liegt in der mittelfristigen (4-6h) Unterbindung protrahierter und biphasischer Verläufe. Bezüglich Details zur intensivmedizinischen Akutversorgung sei auf die weiterführende Literatur verwiesen (BONIFAZI et al. 2005, SIMONS 2006).

Patienten mit systemischen Vorreaktionen sollten obligat ein Notfallpaket aus oralem Antihistaminikum (z. B. zweifache empfohlene Tagesdosis) und Kortikosteroid (100 mg Prednisolon-Äquivalent) sowie Adrenalin zur Selbstapplikation erhalten. Im Falle asthmatischer Symptome ist zusätzlich ein kurz wirksames beta-Mimetikum zur Inhalation sinnvoll.

3.2.8.3. Allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierungstherapie): Indikationen, Durchführung, Wirkung und Nebenwirkungen

Bei der allergenspezifischen Immuntherapie (IT) wird versucht, durch wiederholte subkutane Applikation steigender Allergendosen die fehlgeleitete Immunantwort langfristig in Richtung einer Toleranz zu lenken. Pathophysiologisch kritisch ist dabei die Induktion hochaffiner „blockierender" IgG-Antikörper sowie die Modulation der allergen-spezifischen T-Zell-Antwort im Sinne einer herabgesetzten Sekretion Allergie-assoziierter Th2-Zytokine (IL-4, IL-5) und der Induktion IL-10 sezernierender suppressiver T-Zellen (JUTEL et al.

2006). Die Produktion von IgE selbst fällt nur langsam und geringfügig ab.

Indikationen für die Immuntherapie

Die Indikation für eine IT ergibt sich primär aus der Risikoabschätzung anhand der Vorgeschichte (Tabelle 10). Voraussetzung ist in jedem Fall der positive Nachweis spezifischer IgE-Antikörper. Lokalreaktionen, untypische Reaktionen sowie asymptomatische latente Sensibilisierungen stellen keine Indikation dar (BONIFAZI et al. 2005).

Bei systemischen Reaktionen mit auf die Haut begrenzter Symptomatik wird wegen der günstigen Prognose zumeist keine zwingende Indikation für eine IT gesehen, insbesondere bei Kindern nicht. Bei der endgültigen Entscheidung sind aber auch psychologische Faktoren (z. B. Ängstlichkeit), Exposition und Begleiterkrankungen (z. B. Mastozytose) zu berücksichtigen. Gegenüber der ausschließlichen Versorgung mit Adrenalin als Notfallmedikation ermöglicht die IT nachweislich eine signifikante Anhebung der „Quality of Life" (OUDE-ELBERINK et al. 2002), sodass auch dieser Gesichtspunkt in die Entscheidungsfindung einfließen sollte.

Praktische Durchführung der Immuntherapie

Für die IT stehen heute gut standardisierte Impfstoffe aus reinem Gift (Biene) oder Giftsackextrakten (Wespe) zur Verfügung. In Zukunft sollen auch rekombinante Allergene oder modifizierte Allergene bzw. Allergenfragmente mit verminderter Allergenität zum Einsatz kommen.

Hinsichtlich der konkreten Durchführung der IT existieren verschiedene Behandlungsprotokolle. Allen gemeinsam ist die sukzessive Applikation ansteigender Allergenkonzentrationen bis zum Erreichen einer bestimmten Erhaltungsdosis (meist 100 µg), die etwa der Allergenmenge eines Bienenstichs entspricht. Die Impfungen selbst erfolgen streng subkutan (meist am Oberarm) und sind nicht schmerzhaft. Nach derzeitigen internationalen Empfehlungen sollte die IT insgesamt über mindestens drei bis fünf Jahre durchgeführt werden (BONIFAZI et al. 2005).

Grundsätzlich ist zwischen zwei Behandlungsstrategien zu unterscheiden:

1. „Konventionelles" Schema: Hier erfolgt die Aufbauphase bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis mittels wöchentlicher Injektionen über einen Zeitraum von etwa 16 Wochen. Anschließend wird in 4-6-wöchigen Intervallen weiterbehandelt. Diese Form kann ambulant durchgeführt werden und kommt auch bei Inhalationsallergien zum Einsatz.
2. Schnell-Immuntherapie (Rush-Immuntherapie): Bei diesen speziell für Insektengiftallergien entwickelten Varianten erfolgt die Aufbauphase unter stationären Bedingungen innerhalb weniger Tage oder gar Stunden (sog. „ultra-rush"-Protokolle). Vorteilhaft sind Rush-Immuntherapien zum zügigen Erreichen eines immunologischen Schutzes oder bei Hochrisikopatienten.

Tab. 10: Indikation zur Durchführung der allergen-spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften.

Klinische Symptomatik	Kinder	Erwachsene
Lokale Reaktionen	nein	nein
ausschließlich kutane Symptomatik (Mueller Grad I+II)	nein	eventuell
pulmonale Symptomatik (Mueller Grad III)	ja	ja
kardiovaskuläre Symptomatik (Mueller Grad IV)	ja	ja

Sicherheit und Wirksamkeit der Immuntherapie

Ziel der IT ist das Erreichen eines optimalen Behandlungserfolges bei größtmöglicher Verträglichkeit für den Patienten. Da trotz strenger Richtlinien bei der Durchführung systemische Nebenwirkungen auftreten können, muss die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Versorgung grundsätzlich gegeben sein. Die Nebenwirkungsrate ist je nach Behandlungsschema, Patientenkollektiv und Giftart stark unterschiedlich (1-40 %) (BONIFAZI et al. 2005), im eigenen Krankengut liegt sie unter 0,1 %. Durch eine Prämedikation mit Antihistaminika kann die Nebenwirkungsrate weiter herabgesetzt werden. Zu betonen ist, dass das Nebenwirkungsrisiko bei der IT mit Insektengiften im Vergleich zu Inhalationsallergenen nicht erhöht ist (WINTHER et al. 2006).

Die Erfolgsquote der IT liegt bei Wespengiftallergien bei 90-95 %, bei Bienengiftallergien oft etwas niedriger (ca. 85 %) (ROSS et al. 2000). Bei Therapieversagern – häufig Mastozytosepatienten – können eine längere Behandlung und/oder eine gesteigerte Höchstdosis zum Erfolg führen (RUEFF et al. 2001). Der durch die IT aufgebaute immunologische Schutz ist nachweislich auch noch nach 10-20 Jahren aufrecht (GOLDEN et al. 2004).

3.3. Allergische Reaktionen durch Ameisen (Formicidae)

In Europa sind Ameisen als Auslöser allergischer Reaktionen kaum relevant, obwohl Einzelberichte über systemische Reaktionen nach Bissen der stachellosen **Roten Waldameise** (*Formica rufa*, Formicinae) vorliegen (SEEBACH et al. 2000). Außerhalb Europas aber werden Ameisen zunehmend als wichtige Auslöser anaphylaktischer Reaktionen erkannt, mit bisweilen lokal größerer Bedeutung als Bienen und Wespen (Tabelle 11).

3.3.1. Feuerameisen (*Solenopsis* spp.)

In Zentralamerika und den südlichen Vereinigten Staaten sind anaphylaktische Reaktionen durch Stiche

Tab. 11: Allergologisch wichtige Ameisen.

Unterfamilie	Involvierte Art/Gattung	Allergiefälle
Myrmicinae (Knotenameisen)	Rote Feuerameise (*Solenopsis invicta*) u.a. *Solenopsis*-Arten	Südl. USA, Mittel- und Südamerika, neuerdings auch Australien
	Ernteameisen (*Pogonomyrmex* spp.)	Mittelamerika
Myrmeciinae (Bulldoggen-Ameisen)	„jack jumper ant" (*Myrmecia pilosula*) u.a. *Myrmecia*-Arten	Australien, Tasmanien
Ponerinae (Stechameisen)	*Pachycondyla*-Arten	Ostasien, arabische Halbinsel

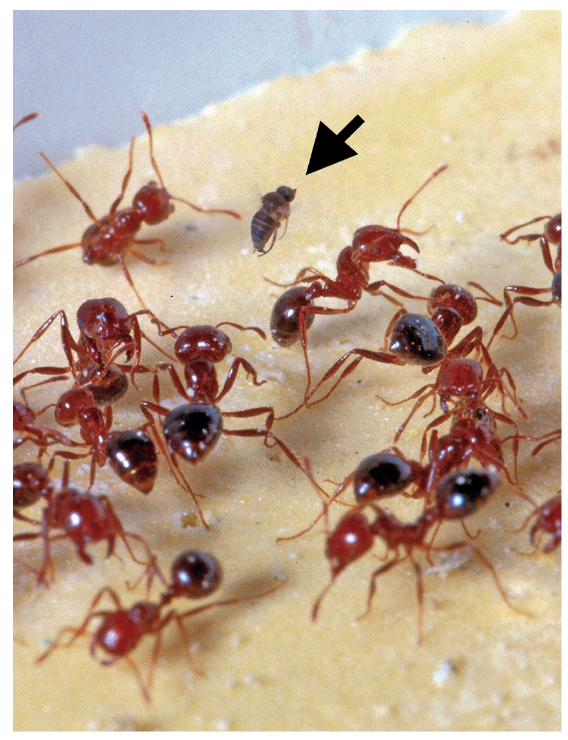


Abb. 13: Rote Feuerameise (*Solenopsis invicta*). Der Pfeil markiert eine anfliegende parasitische Buckelfliege, die zur biologischen Schädlingsbekämpfung eingesetzt wird. Foto: Scott Bauer, USDA Agricultural Research Service, www.insectimages.org.



Abb. 14: Toxische Lokalreaktionen (sterile Pusteln) nach multiplen Feuerameisenstichen. Foto: Daniel Wojcik, www.insectimages.org.

von Feuerameisen der Gattung *Solenopsis* (Mymicinae, am wichtigsten: ***Solenopsis invicta*, red imported fire ant**, außerdem *S. richteri*, black imported fire ant, und Hybriden) schon seit langem bekannt (Abb. 13). Todesfälle sind mehrfach dokumentiert (Caplan et al. 2003). Die Feuerameisen wurde um 1930 mit Schiffsladungen aus Südamerika in die USA eingeschleppt und haben sich seither trotz intensiver Bekämpfungsmaßnahmen auf die gesamten Südstaaten inklusive Kalifornien ausgedehnt. Limitierender Faktor für ihre Verbreitung sind eine minimale Jänner-Isotherme von -12°C und ausreichende Niederschläge. 2001 wurden *Solenopsis invicta*-Infestationen und auch entsprechende allergische Zwischenfälle erstmals aus Australien berichtet. 2005 wurde die Ameise auch aus China gemeldet. Theoretisch könnte die Art auch im Mediterranraum überleben. Eine rezente Kasuistik aus Spanien beschreibt eine Holzarbeiterin mit anaphylaktischer Reaktion nach Stichen von mit südamerikanischem Tropenholz eingeschleppten Feuerameisen (Fernández-Meléndez et al. 2007).

Feuerameisen sind extrem aggressiv und starten bei Störung konzertierte Angriffe, sodass im Regelfall multiple, oft hunderte Stiche erfolgen. Die oft polygynen, hunderte Erdhügel mit mehr als 100.000 Arbeiterinnen umfassenden Kolonien werden auch in unmittelbarer Nähe menschlicher Behausungen errichtet. Die Zusammensetzung des Feuerameisengiftes ist insofern ungewöhnlich, als es zu 95 % aus einer öligen Phase aus toxischen Piperidinalkaloiden besteht, die obligat schmerzhafte Quaddel-Erythemreaktionen auslösen mit Entwicklung einer nekrotisierenden sterilen Pustel innerhalb von 24h (Abb. 14). Superinfektionen sind häufig. In stark infestierten Gebieten werden bis zu 60 % der Bevölkerung jährlich gestochen, bei 5 % ist eine ärztliche Versorgung notwendig. In den USA erfolgt angesichts des enormen wirtschaftlichen Gesamtschadens von mehrerem Milliarden Dollar jährlich die Bekämpfung auch auf biologischem Weg mittels parasitischer Buckelfliegen (Phoridae Gattung *Pseudacteon*) (siehe Abb. 13). Diese Fliegen legen je ein Ei in die Intersegmentalhaut zwischen Kopf und Thorax. Die schlüpfende Larve dringt in das Gehirn der Ameise ein, ernährt sich von diesem und dekapitiert letztlich ihren Wirt.

Die Allergene des Feuerameisengiftes sind gut untersucht (Tabelle 4). Es enthält wie Wespengift Phospholipase A1 und Antigen 5 mit erheblichen Sequenzübereinstimmungen (Hoffman et al. 1988). Etwa 20 % der Wespenallergiker reagieren serologisch auch mit Feuerameisengift. Die klinische Relevanz dieser Kreuzreaktivität ist aber unklar, obwohl anekdotische Berichte über allergische Reaktionen europäischer Wespengiftallergiker bei Erstkontakt mit *Solenopsis* vorliegen.

Im Gegensatz zur Bienen- und Wespengiftallergie, wo sich Ganzkörperextrakte bei der Hyposensibilisierungstherapie als unwirksam erwiesen haben, werden solche bei der Behandlung von Feuerameisenallergien erfolgreich eingesetzt.

3.3.2. Bulldoggen-Ameisen (*Myrmecia* spp.)

In Australien und Tasmanien haben Ameisen der Gattung *Myrmecia* (Bulldoggen-Ameisen, Myrmeciinae, Abb. 15), insbesondere ***Myrmecia pilosula*** („jack jumper ant") und *Myrmecia gratiosa*, mit einer Allergieprävalenz von bis zu 2,7 % stellenweise größere allergologische Bedeutung als Bienen und Wespen erlangt (Brown et al. 2003a, Gilhotra & Brown 2006). Schwere Anaphylaxien mit fallweise letalem Ausgang sind häufig. Bis zu 12 % der lokalen Bevölkerung werden jährlich gestochen.

Das Gift der Bulldoggenameisen besteht großteils aus kleinen Peptiden unter 10 kDa (Pilosuline), die auch die Allergene repräsentieren. Eine Kreuzreaktivität mit anderen Hymenopterengiften besteht nicht. Für die Wirksamkeit einer Hyposensibilisierungstherapie mit dem reinen Gift der Jumper-Ameise liegen eindrucksvolle rezente Beweise vor (Brown et al. 2003b).

3.3.3. Weitere Ameisenarten

Aus dem asiatischen Raum wurden erstmals um 1995 teils schwere allergische Reaktionen nach Stichen durch Ameisen der fast weltweit verbreiteten Gattung ***Pachycondyla*** (Ponerinae, Stechameisen) beschrieben. Epidemiologische Untersuchungen ergaben hier eine Prävalenz systemischer Reaktionen von 2,1 %, eine asymptomatische latente Sensibilisierung konnte bei über 20 % der Bevölkerung nachgewiesen werden (Cho et al. 2002). Am wichtigsten ist *P. chinensis* mit Hauptverbreitung in Korea, China, Japan und Taiwan. Auf der Arabischen Halbinsel wurde *P. sennaarensis* („samsum ant") als relevante Species beschrieben.

Vereinzelt wurden allergische Reaktionen auch nach Stichen anderer Ameisen beschreiben, z. B. Ernteameisen *Pogonomyrmex* spp. (Mittelamerika) und *Odontomachus bauri* (Venezuela) (Klotz et al. 2005).

4. Allergische Reaktionen auf Stiche hämatophager Insekten

Im Vergleich zur Hymenopterengiftallergie haben allergische Reaktionen durch Stiche blutsaugender Arthropoden sowohl im fachmedizinischen wie auch im Allgemeinbewusstsein einen viel geringeren Stellenwert. Dies liegt einerseits darin begründet, dass hier unangenehme, aber lokal begrenzte Hautsymptome im Vordergrund stehen, generalisierte Reaktionen oder gar Todesfälle hingegen ungewöhnlich sind. Außerdem werden



Abb. 15: Stechende Bulldoggen-Ameise (Bild: *Myrmecia piliventris*). Foto: Alex Wild, www.myrmecos.net.

Überempfindlichkeitsreaktionen oft eher im Sinne von Infektionen oder mit der unmittelbaren „Giftwirkung" erklärt, obwohl es sich tatsächlich großteils um immunologisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen handelt. Viele dieser Hautreaktionen verlaufen allerdings sehr mild und stellen für die Betroffenen nur unwesentliche Befindlichkeitsstörungen dar. Eine exakte Grenze zwischen „allergischer" und „normaler" Reaktionslage ist deshalb aus klinischer Sicht schwer zu ziehen.

Wenig bekannt ist, dass manche hämatophagen Insekten auch anaphylaktische Reaktionen auszulösen vermögen. Vielleicht sind solche sogar häufiger als bisher angenommen. Leider bereitet die wissenschaftliche Aufklärung der zugrundeliegenden immunologischen Prozesse und die Herstellung sensitiver und spezifischer Diagnostika erhebliche methodische Schwierigkeiten, sodass der Nachweis entsprechender Sensibilisierungen heute nur sehr bedingt möglich ist.

4.1. Allgemeines zur Immunpathologie

Alle hämatophagen Insekten sezernieren während des Einstiches und der gesamten Blutmahlzeit kontinuierlich Speichel, der für eine erfolgreiche Nahrungsaufnahme essentielle Komponenten enthält. Ungeachtet artspezifischer Besonderheiten finden sich darin regelmäßig biogene Amine, vasoaktive Oligopeptide sowie vasodilatorisch oder antikoagulierend wirkende Proteine und Verdauungsenzyme, die letztlich sensibilisierend wirken können (Kerlin & Hughes 1992). Es konnte zumindest für einige Insektengruppen auch experimentell belegt werden, dass die kutanen Reaktionen nicht Folge einer unspezifischen Giftwirkung sind, sondern eine zeitlich vorausgehende Sensibilisierungsphase erfordern (Peng et al. 1998, Zhao et al. 2006). Manche Speichelkomponenten scheinen immunmodulatorisch im Sinne einer Polarisierung in Richtung einer Th2-Im-

Tab. 12: Stadientheorie zur Progredienz kutaner Überempfindlichkeitsreaktionen auf Stiche hämatophager Insekten nach MELLANBY 1946.

Stadium	Sofortreaktion	Spätreaktion
1 (immunologisch naiv)	-	-
2	-	+
3	+	+
4	+	-
5 (Toleranz)	-	-



Abb. 16: Saugende Stechmücke (*Aedes* sp.). Foto: Jim OCCI, BugPics, www.insectimages.org.



Abb. 17: Kutane Sofortreaktion mit Quaddelbildung und Erythem nach einem Stechmückenstich. Foto: W. HEMMER.

munantwort, d.h. Allergie, zu wirken (CROSS et al. 1994). Es ist gut vorstellbar, dass es sich dabei um eine gezielte evolutionäre Adaptation handelt, da die zusätzliche entzündlich bedingte lokale Vasodilatation eine effizientere und raschere Komplettierung der Blutmahlzeit ermöglicht und so einen Selektionsvorteil bedeutet (BELKAID et al. 2000).

Den klinisch sehr variablen Hautreaktionen liegen vermutlich verschiedene Pathomechanismen zugrunde, die nur ansatzweise erforscht sind. Am besten untersucht sind diesbezüglich die Stechmücken, die vielfach als Modell für andere hämatophage Insekten gelten können. Für die meisten relevanten Insektengruppen existieren einschlägige Beobachtungen sowohl aus dem human- wie auch veterinärmedizinischen Bereich.

Grundsätzlich kann man nach Stichen blutsaugender Insekten zwischen einer unmittelbar einsetzenden kutanen Sofortreaktion (Quaddel-Erythem-Reaktion) und einer erst nach Stunden einsetzenden papulösen Spätreaktion unterscheiden, wobei mit fortbestehender Exposition eine zeitliche Abfolge der verschiedenen Reaktionsmuster angenommen wird (Tabelle 12, Abb. 17 und 18).

Als gesichert kann angesehen werden, dass es sich bei der unmittelbar auftretenden Quaddel-Erythem-Reaktion um eine lokal begrenze, „klassische" IgE-mediierte allergische Reaktion vom Soforttyp handelt (Abb. 17). Dies wurde auf Grund der Übertragbarkeit der Reaktivität im Prausnitz-Küstner-Test schon früh postuliert und mittlerweile vielfach experimentell bestätigt. Im Fall der Stechmücken stellt diese IgE-vermittelte Hautreaktivität mit einer Prävalenz von über 70 % die bei uns streng genommen überhaupt häufigste Allergie dar.

Im Vergleich dazu sind die immunologischen Prozesse der heterogenen Spätreaktionen (Abb. 18 und 19) wenig untersucht. Wegen der gelegentlichen Präsenz von Eosinophilen im Infiltrat wurden sie als IgE-abhängige Spätphasereaktionen gedeutet. Vermutlich spielen aber vorrangig T-Zell-getriebene Typ IV-Reaktionen und Arthus-Phänomene (Typ III-Allergie) eine Rolle (PENG et al. 1996).

4.2. Stechmücken (Culicidae)

Die über hunderttausend Arten umfassende Ordnung der Dipteren (Fliegen und Mücken) beherbergt zahlreiche obligatorisch blutsaugende Formen, die regelmäßige Ursache allergischer Reaktionen sind. Unter ihnen sind die Stechmücken (Gelsen) zweifellos am wichtigsten. Von den über 50 mitteleuropäischen Species treten etwa 10-20 % als klinisch relevante Lästlinge auf. Häufigste Auslöser sind Vertreter der Gattungen *Aedes* (Abb. 16) und *Culex*, lokal sind auch *Anopheles-*, *Culiseta-* und *Mansonia*-Arten wichtig.

4.2.1. Klinische Reaktionsmuster

Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen im Sinne einer transienten Quaddel-Erythem-Reaktion (Abb. 17) treten bei uns bei über 70 % der Bevölkerung auf, eine

papulöse Spätreaktion (Abb. 17) bei 50-60 %, 40 % zeigen beide Reaktionsmuster (HEMMER et al. 1997). Etwa 5-10 % leiden unter heftigeren Lokalreaktionen, insbesondere Schwellungen von oft >10 cm Durchmesser, die sich innerhalb weniger Stunden bilden und mitunter wochenlang persistieren (Abb. 19, Tabelle 13). Sie treten vermehrt bei Kindern auf, oft gemeinsam mit unspezifischen Allgemeinsymptomen.

Unspezifische Allgemeinsymptome können auch Anzeichen einer bakteriellen Superinfektion oder einer Arbovirusinfektion sein. Vorwiegend aus dem asiatischen Raum liegen Berichte über eine Assoziation von übertriebenen Lokalreaktionen mit bestimmten malignen Erkrankungen des Immunsystems (z. B. NK-Zell-Lymphozytose) vor (TOKURA et al. 1990).

Systemische Reaktionen auf Mückenstiche sind sehr selten, vermutlich wegen der geringen „Gift"-Menge, sind aber wiederholt und glaubhaft berichtet worden (PENG et al. 2004a). Die beschriebenen Symptome reichen von generalisierter Urticaria, Angioödem und Atembeschwerden bis hin zum Vollbild des anaphylaktischen Schocks.

4.2.2. Allergene

Die Identifizierung der Speichelallergene blutsaugender Insekten ist bei den Stechmücken am weitesten fortgeschritten und gelang auch hier erst nach Verwendung reinen Mückenspeichels oder isolierter Speicheldrüsen an Stelle von Ganzkörperextrakten (Abb. 20). Die meisten identifizierten Proteine sind Enzyme, die entweder antikoagulativ (Apyrase) oder als Verdauungsenzyme (Maltasen, Esterasen, Amylasen, Peptidasen) wirken. Am besten untersucht sind *Aedes communis* und die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti*, wo als Hauptallergene Proteine mit Molekulargewichten von 22, 30, 37 („Protein D7") und 67 kDa (Apyrase) identifiziert werden konnten (BRUMMER-KORVENKONTIO et al. 1994, PENG et al. 1997, PENG et al. 2004b).

4.2.3. Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik der Stechmückenallergie ist, wie auch bei den meisten übrigen hämatophagen Insekten, angesichts der verschiedenen und meist unzulänglich verstandenen Immunmechanismen unbefriedigend. Kommerzielle Allergenextrakte sind nur für eine sehr limitierte Zahl von Arten verfügbar und durchwegs nicht-standardisierte Ganzkörperextrakte, in denen die relevanten Speichelallergene oft unterrepräsentiert sind.

Ein weiteres Problem ist die nach wie vor unklare Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Species. Das Artenspektrum lokaler Stechmückenpopulationen variiert erheblich, abhängig von Jahreszeit sowie zoogeogra-



Abb. 18: Papulöse, infiltrierte Spätreaktionen nach multiplen Stechmückenstichen bei einem Kleinkind. Foto: W. HEMMER.



Abb. 19: Starke Lokalreaktion nach einem Stechmückenstich mit zentraler bullöser Komponente. Foto: W. HEMMER.

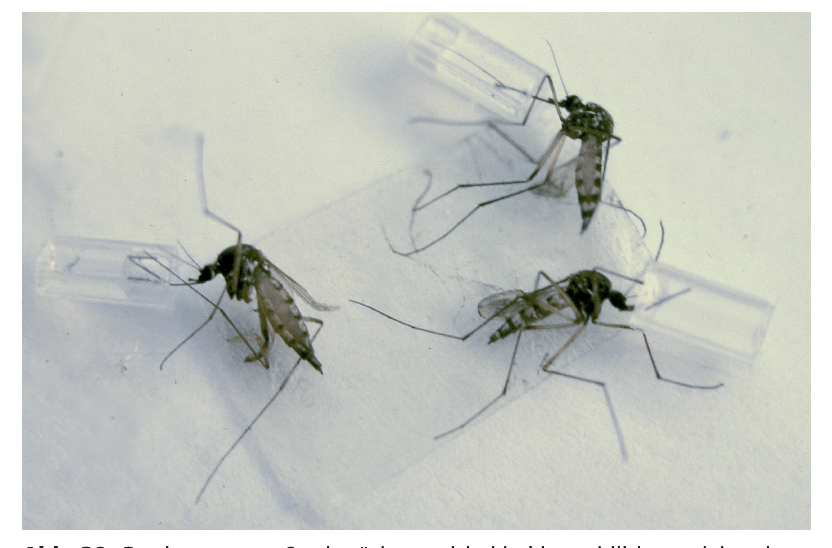


Abb. 20: Gewinnung von Stechmückenspeichel bei immobilisierten lebenden Stechmücken (Bild: *Aedes sticticus*) unter Saccharosefütterung und gleichzeitiger Behandlung mit dem sekretionsfördernden Insektizid Malathion. Foto: W. HEMMER.

Tab. 13: Unverträglichkeitsreaktionen auf Stechmückenstiche und mögliche Pathomechanismen.

	Symptome	Mechanismus	Häufigkeit
Sofortreaktionen			
Kutane Sofortreaktion	Quaddel, Erythem, Juckreiz	Typ I	sehr häufig
Anaphylaxie	Urticaria, Angioödem, Asthma, Schock	Typ I	sehr selten
Spätreaktionen			
Kutane Papel	juckende Papel, Maximum nach 24 h, einige Tage persistierend	Typ IV Typ III ? Typ I-Spätphasereaktion?	sehr häufig
Schwellungen („large local reactions“)	Erythem, Schwellung bis >10 cm, Juckreiz, Schmerz, Beginn nach 3-12 h, Dauer mehrere Tage	Typ I-Spätphasereaktion? Typ III ?	nicht selten
„papular urticaria“ (Strophulus infantum)	zahlreiche disseminierte Papeln und Papulovesikel, chronischer Verlauf	Typ IV	v.a. Kinder, (Sub)tropen
Differentialdiagnosen			
Bakterielle Superinfektion	Eiterbildung, Erysipel, Schwellung, Fieber, Lymphknotenschwellung		gelegentlich
Arbovirus-Infektion	grippeähnliche Allgemeinsymptome		vermutlich meist subklinisch
maligne Erkrankungen des Immunsystems (HIV, Leukämien, NK-Zell-Lymphozytose)	massive und lang persistierende Lokalreaktionen mit Blasen- und Narbenbildung, subkutane Ausdehnung, Allgemeinsymptome		hpts. aus dem asiatischen Raum beschrieben

Tab. 14: Therapeutische Möglichkeiten bei kutanen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Stechmückenstiche.

Symptomatisch	
Topische Antihistaminika	Wirksamkeit zweifelhaft
Topische Kortikosteroide	bei starken Spätreaktionen
Systemische Kortikosteroide	ev. kurzfristig bei starken Spätreaktionen mit Allgemeinsymptomen
Lokalanästhetika	hilfreich bei starkem Juckreiz
Orale Antihistaminika	nachgewiesene Wirksamkeit nur bei Prämedikation
Präventiv	
Stichprophylaxe	Schutzkleidung, Fliegengitter, Moskitonetze, Repellents
Prämedikation mit H_1-Rezeptorenblockern	signifikant Unterdrückung von Quaddel, Erythem und Juckreiz der Sofortreaktion, z.T. auch signifikante Abschwächung kutaner Spätreaktionen
Spezifische Immuntherapie	dzt. nur experimentell

phischen und ökologischen Faktoren. Vergleichende Stichprovokationen mit der heimischen *Aedes vexans* und der nicht-heimischen *Aedes aegypti* haben gezeigt, dass Versuchspersonen meist auf beide Arten reagieren, obwohl sie nur gegenüber einer natürlich exponiert waren (PENG et al. 1997). Andererseits existieren auch Belege für das Auftreten recht restringierter artspezifischer Sensibilisierungen (JEON et al. 2001). Die Verwendung lokaler Arten für die Allergiediagnostik könnte sich deshalb als kritisch erweisen.

Angesicht der ansonsten limitierten therapeutischen Möglichkeiten (Tabelle 14) ist eine effiziente Stichprophylaxe essentiell. Eine Behandlung der Quaddel-Erythem-Reaktionen ist schon wegen ihrer zeitlichen Selbstlimitation selten sinnvoll. Topische Antihistaminika haben, ungeachtet ihrer enormen Popularität, keinen nachgewiesenen Effekt. Allerdings wurde in mehreren kontrollierten Studien gezeigt, dass die Prämedikation mit einem oralen Antihistaminikum sowohl die Quaddelreaktion als auch den obligat assoziierten Juckreiz signifikant zu unterdrücken vermag (REUNALA et al. 1993), auch wenn bei letzterem zusätzlich histamin-unabhängige Mechanismen involviert sein dürften (OHTSUKA et al. 2001). Für Risikopatienten ist daher die prophylaktische Gabe solcher Medikamente, die z.T. auch für Kleinkinder zugelassen sind, während Zeiten mit starker Stechmückenbelastung empfehlenswert.

Hyposensibilisierungstherapien werden derzeit nur experimentell durchgeführt, obwohl viele Beobachtungen grundsätzlich für deren Sinnhaftigkeit sprechen. Sensibilisierung und anschließende Desensibilisierung durch fortgesetzte Allergenexposition (natürliche Stiche) konnte sowohl beim Menschen als auch bei Labortieren experimentell induziert werden (PENG et al. 1998, ZHAO et al. 2006). Auch epidemiologischen Daten sprechen für einen zunehmenden Verlust der Überempfindlichkeit bei fortgesetzter Exposition, wenngleich eine vollständige Toleranzentwicklung nur bei massiver Exposition (z. B. Lappen in Nordfinnland) zu erwarten ist.

4.3. Weitere blutsaugende Dipteren

Zahlreiche weitere Dipteren wurden als Auslöser lokaler oder systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben (Tabelle 15). Zumindest lokal können manche große Bedeutung haben.

4.3.1. Bremsen (Tabanidae)

Bremsen wurden verhältnismäßig oft als Ursache systemischer Reaktionen dokumentiert (HEMMER et al. 1998, HRABAK & DICE 2003). Die in Mitteleuropa wichtigsten Bremsen gehören der Gattung *Haematopota* (Regenbremsen) an, aber auch *Tabanus* und *Chrysops*-Arten, wegen ihrer wespenartigen Hinterleibszeichnung mitunter mit Hymenopteren verwechselbar, parasitieren am Menschen (Abb. 21). Mit Ausnahme eines 69 kDa Allergens aus *Chrysops* sind die verantwortlichen Speicheldrüsenallergene noch gänzlich unbekannt.

4.3.2. Kriebelmücken (Simuliidae)

Die Stiche der 2-5 mm großen Kriebelmücken (Abb. 22) verursachen protrahiert verlaufende lokale

Stichreaktionen mit schmerzhafter Schwellung und Rötung. Zentral treten regelmäßig Hämorrhagien als Folge eines im Speichel enthaltenen gerinnungshemmenden Toxins auf, das auch für begleitende unspezifische Allgemeinsymptome verantwortlich sein könnte (FÜNFSTÜCK et al. 1989). Das Krankheitsbild der „Simuliose", gekennzeichnet durch das Auftreten zahlreicher disseminierter papulärer Hautläsionen als Folge multipler Stiche, tritt meist lokal begrenzt in Gebieten mit geeigneten Fließgewässern für die aquatisch lebenden Larven auf. Wie die Gnitzen sind auch Kriebelmücken wichtige Lästlinge bei Weidevieh, wo es bei Massenbefall sogar zu Tierverlusten kommen kann. Es ist unklar, inwieweit dies Folge einer Intoxikation oder eher einer mechanischen Verlegung der Atemwege ist.

4.3.3. Gnitzen (Ceratopogonidae)

Lokalreaktionen nach Gnitzenstichen („Culicoidose" – benannt nach der wichtigsten Gattung *Culicoides*) sind insbesondere als Ursache einer saisonal auftretenden Dermatitis bei Pferden und Schafen gut untersucht („Sommerekzem", „sweet itch") (KOLM-STARK & WAGNER 2002). In rezenten Studien gelang der Nachweis spezifischer IgG und IgE Antikörper gegen *Culicoides* und *Forcipomyia* Speicheldrüsenproteine sowie erstmals die Identifizierung einzelner Allergene, welche teilweise eine Sequenzhomologie mit Proteinen anderer hämatophager (*Anopheles*, *Chrysops*) und nicht-hämatophager Insekten aufweisen (CHEN et al. 2005, HEMMER 2009).

4.3.4. Weitere Dipteren

Auch Vertreter der brachyzeren Fliegen wie die **Tsetsefliegen** (*Glossina* spp., Glossinidae) sind als Auslöser lokaler Hautreaktionen bei Mensch und Tier bekannt. Bei intensiver Exposition kann es in Einzelfällen offen-

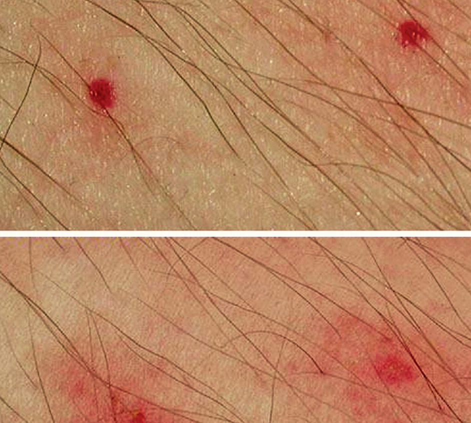
Tab. 15: Blutsaugende Arthropoden als Auslöser allergischer Stichreaktionen. k = kutane Reaktionen, s = systemische Reaktionen.

Dipteren		Andere	
Stechmücken (Culicidae)	k s	Raubwanzen (Reduviidae, Hemiptera)	k s
Kriebelmücken (Simuliidae)	k (s)	Bettwanze (Cimicidae, Hemiptera)	k
Bremsen (Tabanidae)	k s	Flöhe (Siphonaptera)	k
Gnitzen (Ceratopogonidae)	k	Läuse (Phtiraptera)	k
Sandmücken (Phlebotomidae)	k	Zecken (*Argas*, *Ixodes*, Acarii)	k s
Tsetsefliegen (Glossinidae)	k (s)		
Stechfliegen, *Stomoxys* (Muscidae)	k		
Hirschlausfliegen (Hippoboscidae)	k		



Abb. 21: Bremsen (Bild: *Tabanus zythicolor*) erzeugen mit ihren groben Mundwerkzeugen einen breiten, schmerzhaften Stichkanal. Foto: Sturgis MCKEEVER, Georgia Southern University, www.insectimages.org





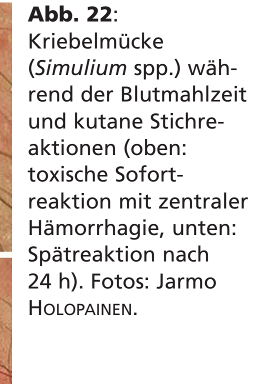


Abb. 22: Kriebelmücke (*Simulium* spp.) während der Blutmahlzeit und kutane Stichreaktionen (oben: toxische Sofortreaktion mit zentraler Hämorrhagie, unten: Spätreaktion nach 24 h). Fotos: Jarmo HOLOPAINEN.



Abb. 23: Die nachtaktive Raubwanze *Triatoma infestans*, Auslöser der „nocturnal anaphylaxis". Foto: Anthony ERICO, http://www.photografos.com.br.

bar auch zu hochgradiger Sensibilisierung mit schwerer Anaphylaxie kommen (STEVENS et al. 1996). Interessanterweise liegen über allergische Reaktionen durch **Stechfliegen** (Wadenstecher *Stomoxys calcitrans*, Muscidae) kaum Meldungen für den Humanbereich vor. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen sind jedenfalls bei Hunden und anderen Tieren beschrieben (YERUHAM & BRAVERMAN 1995). Bei entsprechender Exposition können auch **Sandmücken** (Phlebotomidae) (BELKAID et al. 2000) sowie **Hirschlausfliegen** (*Lipoptena cervi*), primäre Parasiten an Hirschen und Rehen, unangenehme, monatelang persistierende kutane Reaktionen auslösen (RANTANEN et al. 1982).

4.4. Raubwanzen und andere Nicht-Dipteren

Raubwanzen (Reduviidae, Heteroptera) der Gattung *Triatoma* (Abb. 23) sind in Mittelamerika und den südlichen USA eine wichtige Ursache allergischer Zwischenfälle. Die etwa 1-3 cm großen Tiere, im amerikanischen Sprachgebrauch oft als „kissing bugs" bezeichnet, sind primär Ektoparasiten an Kleinsäugern. Die Stiche selbst sind bei Störung extrem schmerzhaft, bleiben ansonsten aber völlig unbemerkt und erfolgen typischerweise nachts in freiliegende Körperteile (Gesicht, Hände, Füße). Neben kutanen Überempfindlichkeitsreaktionen wurden wiederholt lebensbedrohliche Reaktionen beschrieben („nocturnal anaphylaxis") (MOFFIT et al. 2003). Als Hauptallergen konnte ein 20 kDa Protein identifiziert werden, welches interessanterweise der gleichen Proteinfamilie (Lipocaline) angehört wie bekannte Inhalationsallergene von Hund, Katze und anderen Säugern (PADDOCK et al. 2001).

Bettwanzen (*Cimex lectularius*, Cimicidae, Heteroptera) sind in Europa mittlerweile selten geworden, haben aber zuletzt in einigen Ländern, möglicherweise als Folge verstärkter Immigration, zugenommen und auch im Rahmen des internationalen Tourismus weiterhin einen gewissen Stellenwert. Als Besonderheit können hier ausgeprägte bullöse Läsionen auftreten. Ein IgE-bindendes 32 kDa Allergen (Nitrophorin) wurde erst kürzlich identifiziert (LEVERKUS et al. 2006). Eindeutige anaphylaktische Reaktionen sind nicht sicher dokumentiert, bisweilen können aber multiple Stiche das Bild einer generalisierten Urticaria imitieren (SCARUPA & ECONOMIDES 2006).

Flöhe spielen naturgemäß eine wichtige Rolle als Auslöser von Dermatitiden bei Katzen, Hunden und anderen Haustieren. Hier wurde die Induktion IgE-abhängiger kutaner Überempfindlichkeitsreaktionen bei Nachweis IL-4-sezernierender T-Lymphozyten im Tiermodell experimentell nachgewiesen (ZHAO et al. 2006). Entsprechende Exposition führt auch beim Menschen obligat zum Auftreten kutaner Manifestationen, wobei auch der Katzenfloh (*Ctenocephalides felis*) und der Taubenfloh (*Ceratophyllus columbae*) als Auslöser in Frage kommen (HAAG-WACKERNAGEL & SPIEWAK 2004). In tropischen Gebieten sind Flöhe neben Stechmücken wichtigste Auslöser der „papulären Urticaria" (GARCIA et al. 2004).

Ergänzend sei an dieser Stelle festgehalten, dass auch einige andere Arthropoden, die nicht zu den Insekten zählen, von allergologischem Interesse sind. So können Bisse der **Taubenzecke** (*Argas reflexus*, Argasidae, Lederzecken), die unter ungünstigen Wohnverhältnissen möglich sind, zu generalisierten Reaktionen bis hin zum Schock führen (KLEINE-TEBBE et al. 2006). Fast 10 % der Exponierten entwickeln eine Allergie. Konkrete Fälle sind aus mehreren europäischen Ländern bekannt (Deutschland, Polen, Italien). Das bereits identifizierte Hauptallergen (Arg r 1) gehört so wie die Allergene der Raubwanzen der Proteinfamilie der Lipocaline an (HILGER et al. 2005). Aus Australien wurden gelegentlich anaphylaktische Reaktionen nach Bissen der Schildzecke ***Ixodes holocyclus*** gemeldet (BROWN & HAMILTON 1998). Auch für den nahe verwandten heimischen **Holzbock** (*Ixodes ricinus*, Ixodidae,) liegt eine entsprechende Kasuistik, einen stark exponierten Waldarbeiter betreffend, vor (MONERET-VAUTRIN et al. 1998). Selbst Bisse von **Hundertfüßlern** (Chilopoda) wurden unlängst als Ursache von generalisierter Urticaria und Atemnot beschrieben (HARADA et al. 2005).

5. Insekten als Auslöser von Inhalationsallergien

5.1. Einleitung

Im Gegensatz zu den Hausstaubmilben und anderen im Umfeld des Menschen lebenden astigmaten Milben („domestic mites"), deren weltweite Bedeutung als Allergieauslöser bestens dokumentiert ist, wurde der Stellenwert von Insekten als Ursache von Inhalationsallergien, von wenigen Ausnahmen abgesehen, erst ansatzweise beleuchtet. Tatsächlich sind zahlreiche Insektenarten regelmäßig im Wohnbereich des Menschen zu finden und stellen somit ein Reservoir an potentiellen Inhalationsallergenen dar. Auch im Außenbereich kann es mitunter zu relevanten Belastungen durch über den Luftraum verfrachtete Insektenbestandteile kommen. Nicht zuletzt besteht bei vielen Menschen berufsbedingt oder im Rahmen bestimmter Hobbys eine sehr spezifische Exposition gegenüber Insekten, die erwiesenermaßen mit einem erheblichen Sensibilisierungsrisiko verbunden ist.

Als relevante Auslöser kommen zahlreiche Insektenordnungen in Frage (Tabelle 16). Das Wissen über die involvierten Allergene, deren klinische Relevanz und die Frage, wie weit es sich bei nachweisbaren Sensibilisierungen um spezifische Entitäten oder doch eher um immunologische Kreuzreaktionen zwischen diversen Arthropodengruppen handelt, ist noch sehr lückenhaft. Auch ist wenig über die Herkunft der allergenen Komponenten bekannt, es scheint aber, dass sie grundsätzlich sehr unterschiedlichen Kompartimenten entstammen können: Muskulatur, Hämolymphe, Darm und Fäzes sowie Cuticula und ihre Anhangsgebilde (Schuppen, Haare).

Der Übersichtlichkeit halber soll hier beim Versuch einer Klassifizierung pragmatisch zwischen Innenraum-Allergien, Außenraum-Allergien und berufsbedingten Insektenallergien unterschieden werden.

5.2. Klinische Erscheinungsbilder

Die primären klinischen Manifestationen entsprechen im Wesentlichen denen der Hausstaubmilbenallergie, d.h. Fließschnupfen und/oder Nasenblockade, Conjunctivitis und Atembeschwerden (Asthma). Symptome treten oft kurzfristig bei akuter Exposition auf, bei permanenter Allergenbelastung (z. B. in der eigenen Wohnung) auch chronisch. Systemische Reaktionen im Sinne von Urticaria, Angioödem oder Schock, wie sie für die Hymenopterengiftallergie charakteristisch sind, finden wir hier nur ausnahmsweise. Einen Sonderfall stellen lokal begrenzte kontakt-allergische Reaktionen mit Quaddelbildung, Erythem und Juckreiz dar, die bei direktem Hautkontakt mit Insekten auftreten können.

Tab. 16: Insektenordnungen, die als Quelle von Inhalationsallergenen beschrieben wurden. i = Innenraum, a = Außenraum, b = berufsbedingt.

Silberfischchen (Thysanura)	i	Zweiflügler (Diptera)	i a ib ab
Eintagsfliegen (Ephemeroptera)	a	Echte Fliegen (Muscidae)	i ib
Heuschrecken (Orthoptera)	ib	Schmeißfliegen (Calliphoridae)	ib
Schaben (Blattodea)	i	Taufliegen (Drosophilidae)	ib
Termiten (Isoptera)	i	Stechmücken (Culicidae)	i
Staubläuse (Psocoptera)	i	Zuckmücken (Chironomidae)	i a ib ab
Bettwanze (Hemiptera)	i	Buckelfliegen (Phoridae)	i ib
Käfer (Coleoptera)	i ib	Schmetterlingsmücken (Psychodidae)	ab
Köcherfliegen (Trichoptera)	a ab	Flöhe (Siphonaptera)	i
Schmetterlinge (Lepidoptera)	i a ib	Ameisen (Hymenoptera)	i

5.3. Insektenallergien im Innenraumbereich

Am besten dokumentiert und von gesicherter klinischer Relevanz sind die **Schabenallergien**. In den USA sind sie vor allem in den sozio-ökonomisch schwachen urbanen Bevölkerungsschichten wichtige Ursache des sogenannten „inner city asthma" (ARRUDA et al. 2001). Bei den betroffenen Gruppen handelt es sich bevorzugt um Afroamerikaner und Hispanier mit niedrigem Bildungsgrad, schlechter medizinischer Versorgung und oftmals geringer Therapiecompliance. Schweres unkontrolliertes Asthma mit wiederholter kostenintensiver Hospitalisierung sind hier besonders häufig.

Der Stellenwert von Schabenallergien in Europa ist unklar. Sensibilisierungsraten bei Atopikern schwanken je nach Land zwischen 3 und >20 %, wobei Asthmatiker immer die höchsten Zahlen aufweisen. Beweise für die klinische Relevanz dieser Sensibilisierungen liegen aber nur vereinzelt vor. Beispielsweise ergab eine groß angelegte Studie aus Deutschland bei 3000 Kindern in 4,2 % eine Sensibilisierung gegenüber Schaben, es bestand aber keine Assoziation mit klinischen Symptomen, und die Belastung durch Schabenallergene im Wohnbereich war minimal oder nicht nachweisbar (HIRSCH et al. 2000). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Allergologische Untersuchungen betreffen hauptsächlich die auch bei uns häufige Deutsche Schabe (*Blattella germanica*) (Abb. 24) sowie die weltweit verbreitete Amerikanische Schabe (*Periplaneta americana*), seltener die ebenfalls kosmopolitische Küchenschabe (*Blatta orientalis*). Die Hauptallergene entstammen den Fäzes und sind bereits gut charakterisiert. Zwischen den verschiedenen Arten besteht erhebliche, aber keineswegs vollständige Kreuzreaktivität. Interessant und für das Verständnis der inhalativen Insektenallergien grundsätzlich wichtig ist, dass viele der identifizierten Schabenallergene auch aus anderen Insektenordnungen bekannt sind. Es ist daher gut vorstellbar, dass viele dieser Proteine als kreuzreaktive „Panallergene" fungieren.

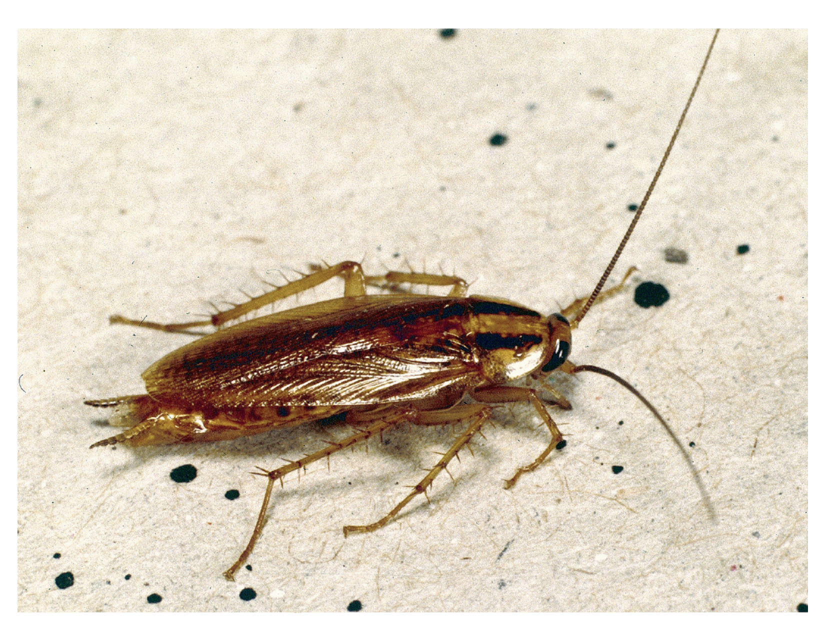


Abb. 24: Schaben (Bild: Deutsche Schabe, *Blattella germanica*) spielen als Auslöser von Asthma vor allem in den USA und vielen Entwicklungsländern eine wichtige Rolle. Foto: Clemson University – USDA Cooperative Extension Slide Series, www.insectimages.org.

Gut dokumentiert ist dieses Phänomen für das evolutionär stark konservierte Muskelprotein Tropomyosin, das als hochgradig kreuzreaktives Allergen auch in anderen Arthropoden einschließlich der Hausstaubmilben vorkommt (siehe Punkt 5.4.).

Unter den restlichen Insekten sind die **Dipteren** am besten untersucht. Vor allem Stechmücken, Zuckmücken und die Stubenfliege (*Musca domestica*) wurden wiederholt im Zuge epidemiologischer Studien in großen Patientenkollektiven getestet (HEMMER 2003). Bei Asthmatikern wurden dabei Sensibilisierungsraten bis über 50 % gefunden. Daneben werden auch Silberfischchen (*Lepisma*), Termiten, Ameisen (z. B. Pharaoameise, *Monomorium pharaonis*), Motten, Staubläuse, Bettwanzen und Flöhe als relevante Allergenquellen diskutiert (Tabelle 16). Auch wenn die klinische Relevanz positiver Testbefunde meist offen bleibt und viele dieser Reaktionen vermutlich auf einer Kreuzreaktion mit Hausstaubmilben beruhen, sprechen die vorhandenen Daten insgesamt doch für eine bislang möglicherweise unterschätzte Bedeutung von Insekten als ubiquitäre Indoor-Allergene.

5.4. Kreuzreaktionen zwischen Insekten, Milben und Krebstieren: das Konzept der Arthropoden-Panallergie

Die Erkenntnis, dass die meisten der in Routineuntersuchungen gefundenen Insektensensibilisierungen nicht monovalent, sondern polyvalent gegen Vertreter mehrerer Insektengruppen gerichtet sind, und überdies häufig eine gleichzeitige Reaktivität mit Hausstaubmilbenallergenen vorliegt, hat zum Konzept der „Arthropoden-Panallergie" geführt (PANZANI et al. 2001). GALINDO und Mitarbeiter konnten am Modell der Zuckmückenallergie zeigen, dass Patienten mit realer Zuckmückenexposition IgE-Antikörper gegen Zuckmücken-spezifische Allergene ausbilden, während solche ohne relevante Exposition vorwiegend mit kreuzreaktiven „Panallergenen" in den Extrakten reagieren. (GALINDO et al. 1999).

Eine vorrangige Rolle als kreuzreaktives Panallergen spielt dabei das evolutionär stark konservierte Muskelprotein **Tropomyosin**, das ubiquitär in der quergestreiften Muskulatur aller Evertebraten und Vertebraten vorkommt. Es wurde in Milben, Krebstieren, zahlreichen Insekten und auch Mollusken genau studiert. Tropomyosin ist auch insofern interessant, als es im Rahmen der Hausstaubmilbenallergie bei uns zwar lediglich ein Nebenallergen darstellt, aber große Bedeutung als **Nahrungsmittelallergen** hat: nach Konsum von Krebstieren (Shrimps, Hummer, Krabben) und Mollusken (Muscheln, Schnecken) kann es bei Sensibilisierten zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen (LEUNG et al. 1996). Vermutlich spielen neben Tropomyosin noch etliche andere Proteinfamilien als Arthropoden-Panallergene eine Rolle (z. B. Glutathion S-Transferasen, Argininkinasen).

5.5. Insekten im Außenbereich

Relevante Belastungen durch inhalative Insektenallergene im Freien sind insbesondere durch solche Arten zu erwarten, die zumindest phasenweise in hoher Individuendichte auftreten. Dies ist häufig bei Gruppen mit aquatisch lebenden Larven und zeitlich synchronisierter Metamorphose der Fall. Es kann dabei temporär zu Proteinkonzentrationen in der Luft kommen, die mit der Belastung durch Pollenallergene vergleichbar sind. In Japan scheinen vor allem **Zuckmücken** (Chironomidae) zu bestimmten Jahreszeiten eine lokal wichtige Rolle als Asthmaauslöser zu spielen (HIRABAYASHI et al. 1997). Ähnliche Beobachtungen existieren aus Korea, Ägypten und auch aus Europa. In Analogie wurden auch Eintagsfliegen und der Nachtfalter *Pseudaletia unipuncta* (Noctuidae) als relevante „saisonale" Allergene beschrieben.

Einen Sonderfall stellen die **Prozessionsspinner** (Eichen-, Birken-, Kiefernprozessionsspinner, *Thaumetopoea* spp., Thaumetopoeidae, Lepidoptera, Abb. 25) als Auslöser des sogenannten „Lepidopterismus" dar. Die zahlreichen Brennhaare an den Exuvien der Raupen enthalten das toxische Protein Thaumetopoein und lösen nach aerogener Verfrachtung aus den Raupennestern bei Hautkontakt Brennen, Schmerz, Juckreiz, Conjunctivitis und eine urtikarielle oder papulöse Dermatitis aus, bei Inhalation gelegentlich auch Pharyngitis und Atembeschwerden. Bei uns spielt vor allem der Eichenprozessionsspinner (*Thaumetopoea processionea*)

eine Rolle. Betroffen sind präferentiell Forstarbeiter und Personen, die kontaminiertes Holz verarbeiten. Bei stärkerem Befall kann es zu epidemieartigen Ausbrüchen in der Allgemeinbevölkerung kommen (MAIER et al. 2003). Protrahierte Exposition kann interessanterweise auch zu einer echten allergischen Sensibilisierung mit Conjunctivitis, Atemnot und kardiovaskuärer Symptomatik führen.

5.6. Spezifische Sensibilisierungen gegenüber Insekten bei beruflicher Exposition

Im Rahmen beruflicher oder sonstiger intensiver Exposition erweisen sich viele Insekten als hochgradig potente Inhalationsallergene (Tabelle 17). Die medizinische Fachliteratur beherbergt eine Fülle von Kasuistiken und kleineren systematischen Studien dazu. Einer amerikanischen Untersuchung zufolge sind nicht weniger als 60 % aller Insektenzuchtbetriebe mit erheblichen allergischen Problemen in der Arbeiterschaft konfrontiert (WIRTZ 1980). Insgesamt scheinen Sensibilisierungen hier sehr spezifisch und primär nicht gegen Panallergene gerichtet zu sein, eine biochemische Charakterisierung der verantwortlichen Allergene ist aber erst in Einzelfällen gelungen. Das hohe Sensibilisierungspotential dieser Insektenproteine zeigt sich auch darin, dass viele der Betroffenen Nicht-Atopiker sind.

Eine wichtige Hochrisikogruppe sind in **Insektenzuchtbetrieben** oder einschlägigen wissenschaftlichen Einrichtungen tätige Personen. Zahlreiche Berichte betreffen die Zucht von **Schmeißfliegen** (Calliphoridae, v.a. *Lucilia cuprina*, *Cochliomyia hominivorax*) (Abb. 26), z. B. in Zusammenhang mit entomologischen Forschungsprojekten oder im Zuge von Eradikationsprogrammen gegen die Erreger der Drehwurmkrankheit bei Weidetieren mittels „sterile insect technique" (BALDO et al. 1989, GIBBONS et al. 1965). Bis zu 70 % des Personals können von Allergien betroffen sein.

Aus dem Bereich der **genetischen Forschung** wurden **Drosophila**-Fliegen und **Heuschrecken** (*Locusta*, *Schistocerca*) als Allergieauslöser beschrieben (SPIEKSMA et al. 1986, TEE et al. 1988). Bis zu 50 % der exponierten Arbeiter litten unter inhalativen Beschwerden, in Einzelfällen traten schwere Anaphylaxien auf. Allergien auf **Speckkäfer** (Dermestidae) sind bei Präparatoren, Museumswissenschaftlern und auch bei Schädlingsbefall im privaten Wohnbereich möglich.

Ungeachtet der häufigen Berücksichtigung der **Stubenfliege** (*Musca domestica*, Muscidae) als Screeningallergen in epidemiologischen Studien liegen nur vereinzelt konkrete Berichte über Unverträglichkeitsreaktionen vor. Aus jüngerer Zeit stammen Fallberichte von **Landwirten**, die bei Kontakt mit Stubenfliegen in Ställen, Scheunen und Wohnräumen mit Rhinoconjuncti-



Abb. 25: Die Haare der Raupen des Eichenprozessionsspinners (*Thaumetopoea processionea*) enthalten ein toxisches, hautreizendes Protein. Foto: Haruta OVIDIU, University of Oradea, www.insectimages.org.



Abb. 26: Die Larven der Schmeißfliege *Cochliomyia hominivorax* sind Auslöser der Drehwurmkrankheit bei Weidetieren. Die Bekämpfung erfolgt biologisch durch Massenzucht und Freilassung sterilisierter Männchen (Bild: markiertes Männchen im Rahmen eines ethologischen Forschungsprojektes). Foto: Peggy GREB, USDA Agricultural Research Servise, www.insectimages.org.

Tab. 17: Risikogruppen für spezifische inhalative Insektenallergien und relevante Insektengruppen.

Berufsgruppe	Beschriebene allergie-auslösende Insekten
Biologen, Genetiker	Taufliegen (*Drosophila*), Heuschrecken, Zuckmücken
Arbeiter in der biologischen Schädlingsbekämpfung	Schmeißfliegen
Futtertierzüchter und Tierhändler	Grillen, Mehlwürmer, Schmeißfliegen u.a. Fliegen, Wachsmotten
Aquarien- und Terrarienhalter	Zuckmückenlarven, Mehlwürmer
Angler	Schmeißfliegenlarven u.a. Dipterenlarven
Präparatoren	Speck- und Pelzkäfer (Dermestidae)
Bäcker, Lebensmittelhändler, Lagerarbeiter	Zünsler (Dörrobstmotte, Mehlmotte), Reismehlkäfer (Tenebrionidae), Kornkäfer (Curculionidae), Brotkäfer (Anobiidae), Linsenkäfer (Bruchidae)
Landwirte	Stubenfliege
Arbeiter in Wasserkraftwerken und Kläranlagen	Köcherfliegen (Trichoptera), Schmetterlingsmücken (Psychodidae)
Champignonzüchter	Buckelfliegen (Phoridae)



Abb. 27: *Harmonia axyridis* (multicoloured Asian lady beetle). Der zur biologischen Schädlingsbekämpfung eingesetzte Käfer wurde 2006 erstmals auch aus Österreich gemeldet. Foto: ©entomart.

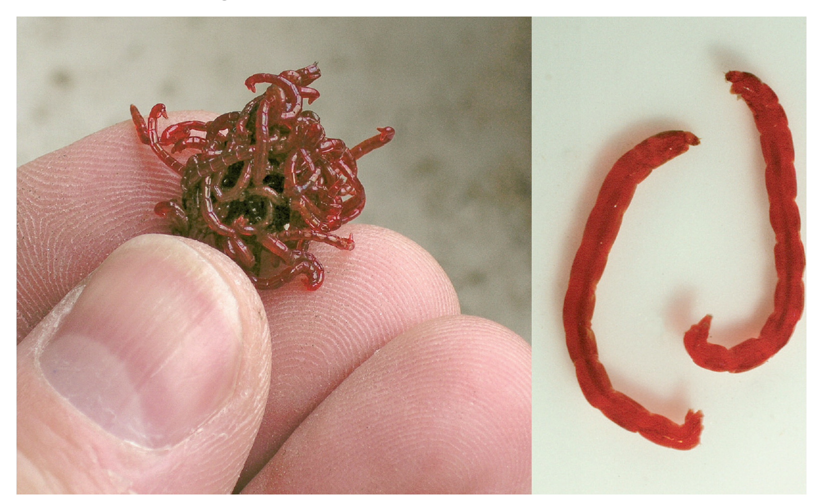


Abb. 28: Chironomidenlarven („Rote Mückenlarven") sind ein beliebtes Zierfischfutter. Das sowohl in den Larven als auch den Imagines präsente Hämoglobin (Erythrocruorin) ist ein hochpotentes Inhalationsallergen. Foto: W. HEMMER.

vitis reagierten (FOCKE et al. 2003). Immunologische Inhibitionsexperimente konnten hier eine restringierte Sensibilisierung auf die Familie Muscidae nachweisen ohne Kreuzreaktivität mit Stechmücken, Bremsen und selbst Schmeißfliegen.

Auch Insektenexposition im Freien kann, entsprechendes Massenvorkommen vorausgesetzt, zu berufsbedingten Allergien führen, z. B. **Köcherfliegen** bei Wasserkraftwerksarbeitern, **Schmetterlingsmücken** in Kläranlagen, oder **Zuckmücken** bei Biologen. **Buckelfliegen** (Phoridae) wurden bis in rezente Zeit als Ursache von Rhinitis und Asthma bei Champignonzüchtern beschrieben. Hier kann es zu Massenvermehrung und synchronisiertem Schlüpfen der Imagines kommen. In den 1950er Jahren kam es in Champignonzuchtgebieten der USA durch ausschwärmende Fliegen auch häufig zu einer massiven Infestation privater Wohnhäuser. Querschnittsstudien fanden bei 15 % der Bevölkerung eine spezifische Sensibilisierung (TRUITT 1951).

Ähnliche Probleme bestehen in den USA rezent mit dem **Marienkäfer** *Harmonia axyridis* (multicoloured Asian lady beetle) (Abb. 27). Der Käfer, um 1980 zur biologischen Schädlingsbekämpfung eingeführt, hat sich zwischenzeitlich über weite Areale ausgebreitet. Zwecks kollektiver Überwinterung suchen bisweilen tausende Tiere einzelne Wohnhäuser auf und führen so nicht nur zu einer massiven Schmutz- und Geruchsbelastung, sondern zunehmend auch zu allergischen Sensibilisierungen (YARBROUGH et al. 1999). Die Art hat sich vor wenigen Jahren auch in Zentraleuropa etabliert, 2006 wurde sie erstmals aus Österreich gemeldet (RABITSCH & SCHUH 2006).

Auch **Vorratsschädlinge** in Nahrungsmitteln sind eine sporadische Ursache von Berufsallergien bei Bäkkern und Lagerarbeitern. Identifiziert wurden hier verschiedene Käfer, wie Reismehlkäfer (*Tribolium confusum*, Tenebrionidae), Kornkäfer und Reiskäfer (*Sitophilus* spp., Curculionidae), Brotkäfer (*Stegobium paniceum*, Anobiidae) und Linsenkäfer (*Bruchus lentis*, Bruchidae), aber auch Kleinschmetterlinge aus der Familie der Zünsler (Pyralidae), wie Dörrobstmotte (*Plodia interpunctella*) und Mehlmotte (*Ephestia kuehniella*) (ARMENTIA et al. 2003, MÄKINEN-KILJUNEN et al. 2001).

Ein weiterer wichtiger Bereich relevanter Allergenexposition ist der berufliche oder hobbymäßige Kontakt mit Insekten, die als **Futtertiere** oder **Ködertiere** verwendet werden. Bei Tierhändlern wurden wiederholt inhalative Beschwerden oder Kontaktreaktionen durch Futtertiere (Heimchen, Mehlwürmer, Fliegenlarven) beschrieben (SIRACUSA et al. 2003). Dass selbst moderate Exposition zu einer manifesten Symptomatik führen kann, belegt der Fall einer Biologielehrerin, die bei Annäherung an die im Rahmen eines Unterrichtsprojektes im Klassenzimmer angelegte Mehlwurmzucht regelmäßig Rhinoconjunctivitis und Atembeschwerden entwickelte (BERNSTEIN & BERNSTEIN 2002).

Sehr gut untersucht und seit langem bekannt sind Allergien gegenüber **Zuckmückenlarven** (Chironomidae), die von Aquarianern gerne als Zierfischfutter verwendet werden. Sie lösen neben Rhinoconjunctivitis häufig schweres Asthma aus, wobei sowohl lebende als auch tiefgefrorene und getrocknete Larven relevante Allergenquellen sind (Abb. 28) (BAUR et al. 1982). Als Hauptallergen der Zuckmückenlarven wurde schon früh ein Hämoglobin aus der Familie der Erythrocruorine mit einem Molekulargewicht von 16 kDa identifiziert, das sowohl in den aquatischen Larven als auch in den Imagines vorkommt.





Abb. 29: Von einer Wachsschicht bedeckte *Dactylopius*-Schildläuse auf einer Opuntie (links). Für 1 kg Cochenillerot müssen über 100.000 Tiere gesammelt werden. Fotos: Whitney CRANSHAW, Colorado State University, www.insectimages.org.

Nicht zuletzt liegen zahlreiche Kasuistiken über allergische Reaktionen bei **Hobbyanglern** nach Kontakt mit Ködertieren, meist Schmeißfliegenlarven, seltener Zuckmücken- und Stubenfliegenlarven, vor (SIRACUSA et al. 1994). Meist stehen dabei kontakturtikarielle Reaktionen im Vordergrund, gelegentlich treten aber auch inhalative Beschwerden auf. Sehr vereinzelt liegen analoge Berichte auch für verschiedene **Anneliden** (Ringelwürmer) vor, etwa *Tubifex* spp. oder den marinen Borstenwurm *Nereis diversicolor* (Annelida, Polychaeta).

5.7. Seidenallergie

Die Auslösung von Inhalationsallergien durch Seidenproteine ist insbesondere aus China und Japan für beruflich exponierte Seidenarbeiter gut dokumentiert (URAGODA & WIJEKOON 1991). Sensibilisierungen können aber auch bei moderater Exposition im privaten Umfeld auftreten, etwa durch Verwendung von Seidendecken, die nächtliches Asthma auslösen können (WÜTHRICH et al. 1985, EBNER & KRAFT 1987). Eine vorrangige Rolle dürften hierbei insbesondere Deckenfüllungen aus „Wildseiden" (vor allem von Tussahspinnern der Gattung *Antheraea*, Saturniidae) oder unvollständig entbastete Abfälle von Maulbeerspinnerseide (*Bombyx mori*, Bombyciidae) spielen. Die verantwortlichen, bisher erst ansatzweise charakterisierten Allergene entstammen vermutlich der Sericinfraktion (Seidenleim). Hochwertige Seidentextilien sind vermutlich weitgehend allergenfrei. Ungewöhnlich ist der Fall einer seidenallergischen Patientin mit Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion nach Konsum eines Seidenproteine enthaltenden TCM-Präparates (MAYER et al. 2009)

6. Insektenproteine als Nahrungsmittelallergene

Obwohl Insekten in den westlichen Kulturen keinen Stellenwert als unmittelbare Nahrungsquelle haben, können Insektenproteine auf indirektem Weg dennoch manchmal als relevante Nahrungsmittelallergene in Erscheinung treten.

6.1. Essbare Insekten

Insekten sind aus ernährungsphysiologischer Sicht eine wertvolle Fett- und Proteinquelle mit hohem Gehalt an Vitaminen und Spurenelementen und spielen rezent vor allem in SO-Asien, Japan sowie Mittel- und Südamerika eine quantitativ nennenswerte Rolle als Nahrungsmittel. Berichte über Allergien liegen primär aus China vor, wo anaphylaktische Reaktionen nach Konsum von gerösteten Seidenspinnerpuppen (*Bombyx mori*) nicht selten sind (JI et al. 2008). Ein hohes Risiko für allergische Reaktionen nach (Erst)konsum von Insekten besteht grundsätzlich für alle Hausstaubmilbenallergiker mit IgE-Antikörpern gegen bestimmte Minorallergene (z.B. Tropomyosin, Argininkinase), da homologe kreuzreaktive Allergene auch in Insekten ubiquitär sind. Die gleichen Allergene sind auch für allergische Reaktionen nach Konsum von Krustazeen und Mollusken bei Hausstaubmilbenallergikern verantwortlich (LEUNG et al. 1996; siehe Punkt 5.4.).

6.2. Gelée Royal und Bienenhonig

Gelée Royal (Königinfuttersaft, royal jelly) ist das in den Kopfdrüsen junger Arbeiterbienen produzierte Sekret zur Aufzucht der Königinnenlarven mit einem Proteinanteil von 50 %. Wegen der zahlreichen postulierten gesundheitsfördernden Wirkungen ist Gelée Royal als Nahrungsergänzungsmittel zur oralen Einnahme weltweit verbreitet. Es liegen mehrere Berichte über

teils schwere Anaphylaxien nach Konsum vor, einschließlich solcher mit letalem Ausgang (LEUNG et al. 1995). Ungeklärt ist das häufige Auftreten der Episoden bei Erstkontakt. Epidemiologische Untersuchungen gehen von einer Unverträglichkeitsrate von immerhin 5 % unter den Konsumenten aus.

Möglicherweise in enger Beziehung zur Gelée Royal-Allergie stehen machen Formen der **Honigallergie**. Honigallergien sind bei uns meist Ausdruck einer Beifußpollenallergie und letztlich keine „Insekten“allergie. Hintergrund ist der Umstand, dass Honig bis zu zehn Millionen Pollenkörner pro kg enthält und Bienen häufig den Pollen von Korbblütlern (Asteraceae), zu denen auch der Beifuß (*Artemisia vulgaris*) zählt, sammeln. Aufgrund von Kreuzreaktionen kann insbesondere Sonnenblumenhonig allergische Reaktionen auslösen. In seltenen Fällen sind hingegen „echte“ Honigallergien bei Fehlen einer Pollensensibilisierung anzutreffen. Als verantwortliche Allergene werden hier ebenfalls genuine Bienenenzyme aus den Kopfdrüsen diskutiert (HELBLING et al. 1992), die möglicherweise mit den Gelée Royal-Proteinen ident sind. Eine Querverbindung zur Bienengiftallergie ist in Einzelfällen nicht ganz auszuschließen, da eines der identifizierten „Major Royal Jelly Proteins“ (mrjp9) auch in den Giftdrüsen exprimiert wird (DRAPEAU et al. 2006).

6.3. Cochenillerot (Carmin)

Bei Cochenillerot (Carmin, E120) handelt es sich um einen roten Farbstoff, der mühsam durch Trocknung und Extraktion von auf Opuntien lebenden **Schildläusen** der Gattung ***Dactylopius*** gewonnen wird (Abb. 29). Carmin ist zur Färbung diverser Lebensmittel zugelassen und wird auch in Kosmetika (z. B. Rouge) und Malfarben eingesetzt. Die eigentlichen allergenen Komponenten sind vermutlich Insektenproteine, die als Verunreinigung im Endprodukt vorkommen.

Allergische Reaktionen auf Carmin sind selten, verlaufen aber oft besonders schwer. Da das Allergen oft lange Zeit unerkannt bleibt, sind wiederholte Episoden charakteristisch (WÜTHRICH et al. 1997, CHUNG 2001). Mögliche Auslöser sind z. B. Campari, gefärbtes Seafood („artificial crab“), Fruchtsäfte und Eis. Viele der meist weiblichen Patienten berichten auch über Erytheme bei Verwendung von Rouge und anderen Kosmetika.

7. Zusammenfassung

Bienen- und Wespen sind die weltweit wichtigste Ursache von durch Insekten ausgelösten anaphylaktischen Soforttypreaktionen (Prävalenz 1-4 %). Obwohl Todesfälle nur selten vorkommen (ca. 0,2-0,4/a/Mio EW), verursachen Insektengiftallergien erhebliche Morbidität und messbaren Verlust an Lebensqualität. Durch Hyposensibilisierungstherapien mit standardisierten Impfstoffen kann das Risiko erneuter generalisierter Reaktionen beträchtlich reduziert werden. In jüngerer Zeit wurden außerhalb Europas auch vermehrt Ameisenstiche als relevante Ursache teils schwerer Anaphylaxien erkannt. Überempfindlichkeitsreaktionen nach Stichen hämatophager Insekten äußern sich überwiegend als lokal begrenzte Hautläsionen, vereinzelt können aber auch hier systemische Symptome auftreten.

Durch ihre regelmäßige Präsenz im menschlichen Lebensraum stellen Insekten überdies ein erhebliches Reservoir an potentiellen Inhalationsallergenen dar, deren Bedeutung als ubiquitäre Auslöser von allergischer Rhinoconjunctivitis und Asthma erst ansatzweise bekannt ist. Belege für eine hohe Sensibilisierungspotenz von Insektenproteinen im Rahmen berufsbedingter Exposition liegen für zahlreiche Taxa vor. Selten können Insektenproteine auch als Nahrungsmittelallergene in Erscheinung treten.

8. Literatur

ARMENTIA A., LOMBARDERO M., BARBER D., CASTRODEZA J., CALDERON S., GIL F.J. & A.M. CALLEJO (2003): Occupational asthma in an agronomist caused by the lentil pest *Bruchus lentis*. — Allergy **58**: 1200-1201.

ARRUDA L.K., VAILES L.D., FERRIANI V.P., SANTOS A.B., POMES A. & M.D. CHAPMAN (2001): Cockroach allergens and asthma. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **107**: 419-428.

BALDO B.A., BELLAS T.E., TOVEY E.R. & G.L. KAUFMANN (1989): Occupational allergy in an entomological research centre. II. Identification of IgE-binding proteins from developmental stages of the blowfly *Lucilia cuprina* and other species of adult flies. — Clinical & Experimental Allergy **19**: 411-417.

BARNARD J.H. (1973): Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **52**: 259-264.

BAUR X., DEWAIR M., FRÜHMANN G., ASCHAUER H., PFLETSCHINGER J. & G. BRAUNITZER (1982): Hypersensitivity to chironomids (non-biting midges): localization of the antigenic determinants within certain polypeptide sequences of hemoglobins (erythrocruorins) of *Chironomus thummi thummi* (Diptera). — Journal of Allergy and Clinical Immunology **68**: 66-76.

BELKAID Y., VALENZUELA J.G., KAMHAWI S., ROWTON E., SACKS D.L. & J.M. RIBEIRO (2000): Delayed-type hypersensitivity to *Phlebotomus papatasi* sand fly bite: An adaptive response induced by the fly? — Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **97**: 6704-6709.

BERNSTEIN J.A. & I.L. BERNSTEIN (2002): A novel case of mealworm-induced occupational rhinitis in a school teacher. — Allergy & Asthma Proceedings **23**: 41-44.

BILÓ B.M., RUEFF F., MOSBECH H., BONIFAZI F., OUDE-ELBERINK J.N.G. & EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005): Review: Diagnosis of hymenoptera venom allergy. — Allergy **60**: 1339-1349.

BONIFAZI F., JUTEL M., BILÓ B.M., BIRNBAUM J., MÜLLER U. & EAACI INTEREST GROUP ON INSECT VENOM HYPERSENSITIVITY (2005): Preven-

tion and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. — Allergy **60**: 1459-1470.

BRESOLIN N.L., CARVALHO L.C., GOES E.C., FERNANDES R. & A.M. BAROTTO (2002): Acute renal failure following massive attack by Africanised bee stings. — Pediatric Nephrology **17**: 625-627.

BROTHERS D.J. (1999): Phylogeny and evolution of wasps, ants and bees (Hymenoptera, Chrysidoidea, Vespoidea and Apoidea). — Zoologica Scripta **28**: 233-249.

BROWN A.F. & D.L. HAMILTON (1998): Tick bite anaphylaxis in Australia. — Journal of Accident and Emergency Medicine **15**: 111-113.

BROWN S.G., FRANKS R.W., BALDO B.A. & R.J. HEDDLE (2003a): Prevalence, severity, and natural history of jack jumper ant venom in Tasmania. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **111**: 187-192.

BROWN S.G., WIESE M., BLACKMAN K. & R.J. HEDDLE (2003b): Ant venom immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled crossover trial. — Lancet **361**: 1001-1006.

BRUMMER-KORVENKONTIO H., LAPPALAINEN P., REUNALA T. & T. PALOSUO (1994): Detection of mosquito saliva-specific IgE and IgG4 antibodies by immunoblotting. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **93**: 551-555.

CAPLAN E.L., FORD J.L., YOUNG P.F. & D.R. OWNBY (2003): Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **111**: 1274-1277.

CHEN Y.H., LEE M.F., LAN J.L., CHEN C.S., WANG H.L., HWANG G.Y. & C.H. WU (2005): Hypersensitivity to *Forcipomyia taiwana* (biting midge): clinical analysis and identification of major For t 1, For t 2 and For t 3 allergens. — Allergy **60**: 1518-1523.

CHO Y.S., LEE Y.M., LEE C.K., YOO B., PARK H.S. & H.B. MOON (2002): Prevalence of *Pachycondyla chinensis* venom allergy in an ant-infested area in Korea.— Journal of Allergy and Clinical Immunology **110**: 54-57.

CROSS M.L., CUPP E.W. & F.J. ENRIQUEZ (1994): Modulation of murine cellular immune responses and cytokines by salivary gland extract of the black fly *Simulium vittatum*. — Tropical Medicine and Parasitology **45**: 119-124.

DIAZ-SANCHEZ C.L., LIFSHITZ-GUINZBERG A., IGNACIO-IBARRA G., HALABE-CHEREM J. & A. QUINONES-GALVAN (1998): Survival after massive (>2000) Africanized honeybee stings. — Archives of Internal Medicine **158**: 925-927.

DRAPEAU M.D., ALBERT S., KUCHARSKI R., PRUSKO C. & R. MALESZKA (2006): Evolution of the Yellow/Major Royal Jelly Protein family and the emergence of social behavior in honey bees. Genome Research **16**: 1385-1394.

EBNER H. & D. KRAFT (1987): Wild silk-induced asthma. A contribution to the knowledge of inhalation allergies caused by wild and tussah silk-filled bed quilts. Wiener Klinische Wochenschrift **99**: 542-546.

FERNÁNDEZ-MELÉNDEZ S., MIRANDA A., GARCIA-GONZÁLES J.J., BARBER D. & M. LOMBARDERO (2007): Anaphylaxis caused by imported red fire ant stings in Málaga, Spain. — Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology **17**: 48-49.

FOCKE M., HEMMER W., WÖHRL S., GÖTZ M., JARISCH R. & H. KOFLER (2003): Specific sensitization to the Common house fly (*Musca domestica*) not related to insect panallergy. — Allergy **58**: 448-451.

FÜNFSTÜCK V., HERTEL W. & H. SCHULZE (1989): Simuliosis – Dermatose durch Kriebelmücken. Eine vergessene Epizootie. — Dermatologische Monatsschrift **175**: 499-503.

GALINDO P.A., LOMBARDERO M., MUR P., FEO F., GOMEZ E., BORJA J., GARCIA R. & D. BARBER (1999): Patterns of immunoglobulin E sensitization to chironomids in exposed and unexposed subjects. — Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology **9**: 117-122.

GARCIA E., HALPERT E., RODRIGUEZ A., ANDRADE R., FIORENTINO S. & C. GARCIA (2004): Immune and histopathologic examination of flea bite-induced papular urticaria. Annals of Allergy, Asthma & Immunology **92**: 446-452.

GIBBONS H.L., DILLE J.R. & R.G. COWLEY (1965): Inhalant allergy to the screwworm fly. — Archives of Environmental Health **10**: 424-430.

GILHOTRA Y. & S.G. BROWN (2006): Anaphylaxis to bull dog ant and jumper ant stings around Perth, Western Australia. — Emergency Medicine Australasia **18**: 15-22.

GOLDEN D.B.K., KAGEY-SOBOTKA A., NORMAN P.S., HAMILTON R.G. & L.M. LICHTENSTEIN (2004): Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. — New England Journal of Medicine **351**: 668-674.

GOLDEN D.B.K. (2005): Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **115**: 439-447.

GREENE A. & N.L. BREISCH (2005): Avoidance of bee and wasp stings: an entomological perspective. — Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology **5**: 337-341.

HAAG-WACKERNAGEL D. & R. SPIEWAK (2004): Human infestation by pigeon fleas (*Ceratophyllus columbae*) from feral pigeons. — Annals of Agricultural and Environmental Medicine **11**: 343-346.

HARADA S., YOSHIZAKI Y., NATSUAKI M., SHIMIZU H., FUKUDA H., NAGAI H. & T. IKEDA (2005): Three cases of centipede allergy - analysis of cross reactivity with bee allergy. — Arerugi **54**: 1279-1284.

HELBLING A., PETER C., BERCHTOLD E., BOGDANOV S. & U. MÜLLER (1992): Allergy to honey: relation to pollen and honey bee allergy. — Allergy **47**: 41-49.

HEMMER W., FOCKE M., ASPÖCK H., GÖTZ M. & R. JARISCH (1997): Dipteren-(Mücken)-Allergie. — Allergo Journal **6** (S1): 15-17.

HEMMER W., FOCKE M., VIELUF D., BERG-DREWNIOK B., GÖTZ M. & R. JARISCH (1998): Anaphylaxis induced by horsefly bites: identification of a 69 kd IgE-binding salivary gland protein from *Chrysops* spp. (Diptera Tabanidae) by western blot analysis. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **101**: 134-136.

HEMMER W. (2003): Fliegen und Mücken als Auslöser kutaner, systemischer und inhalativer Allergien. — Allergo Journal **12** (S1): 516-524.

HEMMER W., FOCKE M., KOLARICH D., DALIK I., GÖTZ M. & R. JARISCH (2004): Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. — Clinical & Experimental Allergy **34**: 460-469.

HEMMER W. (2009): Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. Allergo Journal **18**: 359-372.

HILGER C., BESSOT J.C., HUTT N., GRIGIONI F., DE BLAY F., PAULI G. & F. HENTGES (2005): IgE-mediated anaphylaxis caused by bites of the pigeon tick *Argas reflexus*: cloning and expression of the major allergen Arg r 1. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **115**: 617-622.

HIRABAYASHI K., KUBO K., YAMAGUCHI S., FUJIMOTO K., MURAKAMI G. & Y. NASU (1997): Studies of bronchial asthma induced by chironomid midges (Diptera) around a hypereutrophic lake in Japan. — Allergy **52**: 188-195.

HIRSCH T., STAPPENBECK C., NEUMEISTER V., WEILAND S.K., VON MUTIUS E., KEIL U. & W. LEUPOLD (2000): Exposure and allergic sensitization to cockroach allergen in East Germany. — Clinical & Experimental Allergy **30**: 529-537.

HOFFMAN D.R. & R.S. JACOBSON (1984): Allergens in Hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? — Annals of Allergy **52**: 276-278.

HOFFMAN D.R., DOVE D.E., MOFFITT J.E. & C.T. STAFFORD (1988): Allergens in Hymenoptera venom. XXI. Cross-reactivity and multiple reactivity between fire ant venom and bee and wasp venoms. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **82**: 828-834.

HOFFMAN D.R. (2003): Fatal reactions to hymenoptera stings. — Allergy & Asthma Proceedings **24**: 123-127.

HRABAK T.M. & J.P. DICE (2003): Use of immunotherapy in the management of presumed anaphylaxis to the deer fly. — Annals of Allergy, Asthma & Immunology **90**: 351-354.

JEON S.H., PARK J.W. & B.H. LEE (2001): Characterization of human IgE and mouse IgG1 responses to allergens in three mosquito species by immunoblotting and ELISA. — International Archives of Allergy and Immunology **126**: 206-212.

JI K.M., ZHAN Z.K., CHEN J.J. & Z.G. LIU (2008): Anaphylactic shock caused by silkworm pupa consumption in China. Allergy **63**: 1407-1408.

JUTEL M., AKDIS M., BLASER K. & C.A. AKDIS (2006): Mechanisms of allergen specific immunotherapy: T-cell tolerance and more. — Allergy **61**: 796-807.

KERLIN R.L. & S. HUGHES (1992): Enzymes in saliva from four parasitic arthropods. — Medical and Veterinary Entomology **6**: 121-126.

KING T.P. & M.D. SPANGFORT (2000): Structure and biology of stinging insect venom allergens. — International Archives of Allergy and Immunology **123**: 99-106.

KLEINE-TEBBE J., HEINATZ A., GRASER I., DAUTEL H., HANSEN G.N., KESPOHL S., RIHS H.P., RAULF-HEIMSOTH M., VATER G., RYTTER M. & U.F. HAUSTEIN (2006): Bites of the European pigeon tick (*Argas reflexus*): risk of IgE-mediated sensitizations and anaphylactic reactions. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **117**: 190-195.

KLOTZ J.H., DESHAZO R.D., PINNAS J.L., FRISHMAN A.M., SCHMIDT J.O., SUITER D.R., PRICE G.W. & S.A. KLOTZ (2005): Adverse reactions to ants other than imported fire ants. — Annals of Allergy, Asthma & Immunology **95**: 418-425.

KOLM-STARK G. & R. WAGNER (2002): Intradermal skin testing in Icelandic horses in Austria. — Equine Veterinary Journal **34**: 405-410.

LEUNG P.S.C., CHOW W.K., DUFFEY S., KWAN H.S., GERSHWIN M.E. & K.H. CHU (1996): IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **98**: 954-961.

LEUNG R., THIEN F.C., BALDO B. & D. CZARNY (1995): Royal jelly-induced asthma and anaphylaxis: clinical characteristics and immunologic correlations. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **96**: 1004-1007.

LEVERKUS M., JOCHIM R.C., SCHAD S., BROCKER E.B., ANDERSEN J.F., VALENZUELA J.G. & A. TRAUTMANN (2006): Bullous allergic hypersensitivity to bed bug bites mediated by IgE against salivary nitrophorin. — Journal of Investigative Dermatology **126**: 91-96.

MAIER H., SPIEGEL W., KINACIYAN T., KREHAN H., CABAJ A., SCHOPF A. & H. HÖNIGSMANN (2003): The oak processionary caterpillar as the cause of an epidemic airborne disease: survey and analysis. — British Journal of Dermatology **149**: 990-997.

MAYER D., RESCH Y., JARISCH R., VRTALA S. & W. HEMMER (2009): Anaphylaktische Reaktion auf einen TCM-Tee. Allergologie **32**: 146-151.

MÄKINEN-KILJUNEN S., MUSSALO-RAUHAMAA H., PETMAN L., RINNE J. & T. HAAHTELA (2001): A baker's occupational allergy to flour moth (*Ephestia kuehniella*). — Allergy **56**: 696-700.

MOFFITT J.E., VENARSKE D., GODDARD J., YATES A.B. & R.D. DESHAZO (2003): Allergic reactions to *Triatoma* bites. — Annals of Allergy, Asthma & Immunology **91**: 122-128.

MONERET-VAUTRIN D.A., BEAUDOUIN E., KANNY G., GUERIN L. & J.F. ROCHE (1998): Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*). — Journal of Allergy and Clinical Immunology **101**: 144-145.

MÜLLER U.R. (1988): Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie. — Fischer Verlag, Stuttgart: 1-184.

MÜLLER U.R. (2005): Bee venom allergy in beekeepers and their family members. — Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology **5**: 343–347.

OHTSUKA E., KAWAI S., ICHIKAWA T., NOJIMA H., KITAGAWA K., SHIRAI Y., KAMIMURA K. & Y. KURAISHI (2001): Roles of mast cells and histamine in mosquito bite-induced allergic itch-associated responses in mice. — Japanese Journal of Pharmacology **86**: 97-105.

ONO M., TERABE H., HORI H. & M. SASAKI (2003): Components of giant hornet alarm pheromone. — Nature **424**: 637–638.

OUDE ELBERINK J., DE MONCHY J., VAN DER HEIDE S., GUYATT G. & A. DUBOIS (2002): Venom immunotherapy improves health related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **110**: 174-182.

PADDOCK C.D., MCKERROW J.H., HANSELL E., FOREMAN K.W., HSIEH I. & N. MARSHALL (2001): Identification, cloning, and recombinant expression of procalin, a major triatomine allergen. — Journal of Immunology **167**: 2694-2699.

PANZANI R.C. & R. ARIANO (2001): Arthropods and invertebrates allergy (with the exclusion of mites): the concept of panallergy. — Allergy **56** (S69): 1-22.

PENG Z., YANG M. & F.E. SIMONS (1996): Immunologic mechanism in mosquito allergy: correlation of skin reactions with specific IgE and IgG antibodies and lymphocyte proliferation response to mosquito antigens. — Annals of Allergy, Asthma & Immunology **77**: 238-244.

PENG Z. & F.E. SIMONS (1997): Cross-reactivity of skin and serum specific IgE responses and allergen analysis for three mosquito species with worldwide distribution. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **100**: 102-108.

PENG Z. & F.E. SIMONS (1998): A prospective study of naturally acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody responses. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **101**: 284-286.

PENG Z., BECKETT A.N., ENGLER R.J., HOFFMAN D.R., OTT N.L. & F.E. SIMONS (2004): Immune responses to mosquito saliva in 14 individuals with acute systemic allergic reactions to mosqui-

to bites. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **114**: 1189-1194.

PENG Z. & F.E. SIMONS (2004): Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens. — International Archives of Allergy and Immunology **133**: 198-209.

PUMPHREY R.S. & S.J. STANWORTH (1996): The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. — Clinical & Experimental Allergy **26**: 1364-1370.

RABITSCH W. & R. SCHUH (2006): First record of the multicoloured Asian ladybird *Harmonia axyridis* (PALLAS, 1773) in Austria. — Beiträge zur Entomofaunistik **7**: 161-164.

RANTANEN T., REUNALA T., VUOJOLAHTI P. & W. HACKMAN (1982): Persistent pruritic papules from deer ked bites. — Acta Dermato-Venereologica **62**: 307-311.

REUNALA T., BRUMMER-KORVENKONTIO H., KARPINNEN A., COULIE P. & K. PALOSUO (1993): Treatment of mosquito bites with cetirizine. — Clinical & Experimental Allergy **23**: 72-75.

ROSS R.N., NELSON H.S. & I. FINEGOLD (2000): Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. — Clinical Therapeutics **22**: 351-358.

RUEFF F., WENDEROTH A. & B. PRZYBILLA (2001): Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **108**: 1027-1032.

SCARUPA M.D. & A. ECONOMIDES (2006): Bedbug bites masquerading as urticaria. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **117**: 1508-1509.

SCHWARZ M., GUSENLEITNER F., WESTRICH P. & H.H. DATHE (1996): Katalog der Bienen Österreichs, Deutschlands und der Schweiz (Hymenoptera, Apidae). — Entomofauna Suppl. **8**: 1-398.

SEEBACH J.D., BUCHER C., ANLIKER M., SCHMID-GRENDELMEIER P. & B. WÜTHRICH (2000): Ameisengift: ein seltene Ursache für allergische Reaktionen in der Schweiz. — Schweizerische Medizinische Wochenschrift **130**: 1805-1813.

SIMONS F.E.R. (2006): Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **117**: 367-377.

SIRACUSA A., BETTINI P., BACOCCOLI R., SEVERINI C., VERGA A. & G. ABBRITTI (1994): Asthma caused by live fish bait. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **93**: 424-430.

SIRACUSA A., MARCUCCI F., SPINOZZI F., MRABINI A., PETTINARI L., PACE M.L. & C. TACCONI (2003): Prevalence of occupational allergy due to live fish bait. — Clinical & Experimental Allergy **33**: 507-510.

SPIEKSMA F.T.M., VOOREN P.H., KRAMPS J.A. & J.H. DIJKMAN (1986): Respiratory allergy to laboratory fruit flies (*Drosophila melanogaster*). — Journal of Allergy and Clinical Immunology **77**: 108-113.

STAPEL S.O., WAANDERS-LIJSTER DE RAADT J., VAN TOORENENBERGEN A.W. & H. DE GROOT (1998): Allergy to bumblebee venom. II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. — Allergy **53**: 769-777.

STEVENS W.J., VAN DEN ABBEELE J. & C.H. BRIDTS (1996): Anaphylactic reaction after bites by *Glossina morsitans* (tsetse fly) in a laboratory worker. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **98**: 700-701.

TEE R.D., GORDON D.J., HAWKINS E.R., NUNN A.J., LACEY J., VENABLES K.M., COOTER R.J., MCCAFFERY A.R. & A.J. NEWMAN TAYLOR (1988): Occupational allergy to locusts: an investigation of the sources of the allergen. — Journal of Allergy and Clinical Immunology **81**: 517-525.

TOKURA Y., TAMURA Y., TAKIGAWA M., KOIDE M., SATOH T., SAKAMOTO T., HORIGUCHI D. & M. YAMADA (1990): Severe hypersensitivity to mosquito bites associated with natural killer cell lymphocytosis. — Archives of Dermatology **126**: 362-368.

TRUITT G.W. (1951): The mushroom fly as cause of bronchial asthma. — Annals of Allergy **9**: 513-516.

URAGODA C.G. & P.N. WIJEKOON (1991): Asthma in silk workers. Journal of the Society of Occupational Medicine **41**: 140-142.

WINTHER L., ARNVED J., MALLING H.J., NOLTE H. & H. MOSBECH (2006): Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. — Clinical & Experimental Allergy **36**: 254-260.

WIRTZ R.A. (1980): Occupational allergies to arthropods – documentation and prevention. — Bulletin of the Entomological Society of America **26**: 356-360.

WÜTHRICH B., KÄGI M.K. & W. STÜCKER (1997): Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). — Allergy **52**: 1133-1137.

WÜTHRICH B., DIETSCHI R., KETER A. & C. ZORTEA-CAFLISCH (1985): Das sogenannte „Wildseiden"-Asthma – eine noch immer aktuelle Inhalationsallergie auf Seidenabfälle. Schweizerische Medizinische Wochenschrift **115**: 1387-1393.

YARBROUGH J.A., ARMSTRONG J.L., BLUMBERG M.Z., PHILLIPS A.E., MCGAHEE E. & W.K. DOLEN (1999): Allergic rhinoconjunctivitis caused by *Harmonia axyridis* (Asian lady beetle, Japanese lady beetle, or lady bug). — Journal of Allergy and Clinical Immunology **104**: 704-705.

YERUHAM I. & Y. BRAVERMAN (1995): Skin lesions in dogs, horses and calves caused by the stable fly *Stomoxys calcitrans* (L.) (Diptera: Muscidae). — Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux **48**: 347-349.

ZHAO L., JIN H., SHE R., HU Y., XIAO C., YU Y., WANG J., SUN F., NG T., CHU S. & B.A. WANG (2006): A rodent model for allergic dermatitis induced by flea antigens. — Veterinary Immunology and Immunopathology **114**: 285-296.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Doz. Dr. Wolfgang HEMMER
FAZ – Floridsdorfer Allergiezentrum
Franz Jonas Platz 8/6
A-1210 Wien
E-Mail: hemmer@faz.at